

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis-François **POUZERGUES**

Né le 8 novembre 1904, à Évreux (Eure)

Recherches expérimentales
sur l'Élimination urinaire du Bismuth
après injection de différents types
de préparations bismuthiques

Contribution à l'Étude de la Toxicité des métaux lourds

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis-François **POUZERGUES**

Né le 8 novembre 1904, à Évreux (Eure)

Recherches expérimentales
sur l'Élimination urinaire du Bismuth
après injection de différents types
de préparations bismuthiques

Contribution à l'Étude de la Toxicité des métaux lourds

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.). Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale .
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphil-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
AUBERTIN Clinique médicale.
BRULÉ Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale
DUVOIR Clinique médicale.
HARVIER Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.
LE LORIER Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
BASSET Clinique chirurgicale.
CADENAT Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT Clinique chirurgicale.
MOURE Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

FREY	Éducation physique
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES CHERS PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M. LE DOCTEUR ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Institut

in memoriam

A M. LE DOCTEUR TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A M. R. SAZERAC

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur

*Qui nous a fait l'honneur de nous initier
aux recherches de laboratoire et nous a
inspiré ce travail ; en témoignage de notre
respectueuse reconnaissance et de notre
profonde admiration.*

A M. LE PROFESSEUR GABRIEL BERTRAND

Membre de l'Institut
Professeur à la Faculté des Sciences
Chef de Service à l'Institut Pasteur

Hommage respectueux.

A M. LE PROFESSEUR HOVELACQUE

*Hommage de notre reconnaissance pour
les précieux encouragements qu'il nous a
toujours donnés.*

A M. LE DOCTEUR MACHEBŒUF

*Qui décida de notre orientation ; témoi-
gnage de notre gratitude et de notre fidèle
attachement.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

1923-1924. M. LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL (*in memoriam*).

M. LE PROFESSEUR PIERRE DELBET.

1924-1925. M. LE DOCTEUR DESCOMPS (*in memoriam*).

M. LE PROFESSEUR MÉNÉTRIER.

1925-1926. M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT.

M. LE DOCTEUR GEORGES LABEY.

1926-1927. M. LE PROFESSEUR JEANSELME.

M. LE DOCTEUR PASTEUR VALLÉRY-RADOT,
Professeur agrégé.

1927-1928. M. LE PROFESSEUR CLERC.

1928-1929. M. LE DOCTEUR CATHALA.

M. LE DOCTEUR GIRODE.

A M. LE DOCTEUR BURNIER, Assistant à l'Hôpital Saint-Louis.

Recherches expérimentales
sur l'Élimination urinaire du Bismuth
après injection de différents types
de préparations bismuthiques

Introduction.

La recherche du bismuth dans l'urine après injection de préparations antisyphilitiques a été l'objet d'un nombre considérable de travaux. Depuis que les recherches fondamentales de Sazerac et Levaditi ont fait connaître les remarquables propriétés antisyphilitiques du bismuth, de nombreux travailleurs en effet se sont efforcés de suivre le sort du métal injecté afin d'élucider son mode d'action sur les tréponèmes, comme aussi dans l'espoir de mettre en évidence entre les diverses préparations des différences susceptibles de renseigner rapidement sur leur efficacité et leur toxicité relatives.

Ces recherches permettent déjà de dégager un certain nombre de faits quant à la plus ou moins grande facilité de mobilisation du bismuth à partir du foyer d'injection suivant les différents produits ou même suivant les divers modes de présentation d'un produit donné. Le rythme de l'élimination du bismuth a été ainsi révélé pour différents types de préparations et le rapport des quantités excrétées aux quantités injectées permet d'entrevoir, sinon de préciser, quelques coefficients intéressants d'utilisation thérapeutique.

Cependant la valeur absolue des quantités excrétées journallement dans les diverses circonstances n'a jusqu'à

présent retenu l'attention d'aucun expérimentateur. Un organisme donné est-il capable d'éliminer un taux quelconque de bismuth ? Dans quelles limites varie le taux maximum suivant la préparation injectée et suivant la quantité introduite dans les tissus ? Questions qui n'ont été ni posées, ni discutées dans aucun des nombreux mémoires que nous avons consultés.

Nous nous sommes attaché, dans ce travail que nous avons entrepris sur le conseil de M. Sazerac, à étudier sous ce jour la question de l'élimination du bismuth.

Après avoir étudié et mis au point avec M. Sazerac un procédé de recherche et de dosage du bismuth d'une extrême sensibilité, nous avons examiné l'urine d'un certain nombre de cobayes ayant reçu les principaux types de préparations bismuthiques.

Nos résultats, rapprochés des chiffres déjà publiés, légitiment un certain nombre de conclusions relatives notamment au mode de toxicité du bismuth ; ces conclusions semblent généralisables à toute la gamme des métaux lourds et laissent entrevoir de ce fait l'expression d'une loi générale de la toxicité de ces corps, sous la dépendance elle-même d'une limite infranchissable à l'activité excrétrice du rein.

* * *

Nous diviserons l'exposé de nos recherches en 5 parties :

I. — EXPOSÉ DES RECHERCHES ANTÉRIEURES.

1^o *Elimination urinaire du bismuth chez l'animal.*

a) Après injection intra-musculaire unique :

Corps solubles dans l'eau ;

Corps solubles dans l'eau administrés en suspension dans l'huile ;

Corps insolubles dans l'eau et dans l'huile.

- b) Après injections intramusculaires répétées :
Corps solubles dans l'eau ;
Corps insolubles dans l'eau et dans l'huile.

2° *Elimination urinaire du bismuth chez l'homme.*

- a) Après injection intramusculaire unique :
Corps injectés en solution dans l'eau ;
Corps injectés sous forme de suspensions.
- b) Après injections intramusculaires répétées :
Corps injectés en solution dans l'eau ;
Corps injectés sous forme de suspensions ;
Corps injectés en solution dans l'huile.
- c) Après injections intraveineuses :
Injection unique ;
Injections répétées.
- d) Après injections intramusculaires et intraveineuses simultanées.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES.

Disposition des expériences.

Traitement des urines.

Causes d'erreur, précautions préliminaires.

Réactions utilisées pour la recherche du bismuth.

Dosage du bismuth.

Résultats : élimination urinaire du bismuth après injection intramusculaire unique :

- 1° D'un corps dissous dans l'eau ;
2° D'un corps utilisé sous forme de suspension ;
3° D'un corps dissous dans l'huile.

III. — COMPARAISON DES RÉSULTATS.

Elimination après injections de doses mortelles de produits bismuthiques.

Elimination après injections non mortelles.

IV. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

Elimination urinaire du bismuth et polyurie.

Importance particulière des lésions du rein au cours de l'intoxication par le bismuth. Existence d'une dose de bismuth maximum tolérée par le rein.

Toxicité des sels de bismuth par voie intraveineuse.

Extension aux métaux lourds voisins du bismuth de la signification du passage à travers les reins d'une dose de métal de l'ordre de 2 mgr. par kilo.

V. — CONCLUSIONS.

PREMIÈRE PARTIE

Recherches antérieures sur l'élimination urinaire du bismuth. (1)

C'est en 1921 que Sazerac et Levaditi ont fait connaître les premiers résultats de leurs recherches concernant l'action du bismuth sur la syphilis et les trypanosomiasés. A cette date, les travaux consacrés à l'action du bismuth sur l'organisme étaient peu nombreux, cependant le fait que le métal introduit dans les tissus s'élimine par les urines était déjà bien connu.

En 1886 Steinfeld avait consacré un important travail [51] à l'action du tartrate double de bismuth et de sodium sur différents animaux. Il avait recherché tout spécialement la destinée du bismuth injecté et il fournit les premières données sur l'importance du bismuth urinaire. Il conclut de ses analyses, encore sommaires, que le bismuth injecté sous la peau sous forme d'une solution de tartrate double de bismuth et de sodium est éliminé chez le chat à la fois par le rein et par l'intestin, mais que l'élimination urinaire est terminée 10 à 15 heures après l'injection, alors qu'à ce moment l'intestin renferme encore des quantités importantes de métal.

(1) Une Revue générale résumant la plus grande partie des travaux relatifs à ce sujet a été publiée en 1930 par von Ettingen (44).

Mais les quantités de bismuth retrouvées dans l'urine sont envisagées dans cet article surtout en fonction des quantités injectées. Il ne nous paraît donc pas inutile de reprendre cet exposé.

En 1887-1888, Dalché et Villejean étudient dans deux mémoires [14 a, b] l'action du bismuth sur l'organisme : le bismuth à cette époque était employé sous forme de sous-nitrate dans le traitement des plaies et des brûlures. Or l'attention venait d'être attirée par des accidents consécutifs à cette thérapeutique. Des néphrites notamment avaient été signalées. Comme Steinfeld, les auteurs français recherchent donc avant tout le mode et le degré de toxicité des sels de bismuth : ils injectent sous la peau d'animaux divers, chiens et cobayes, une solution de nitrate de bismuth stabilisée par la glycérine : ils notent d'une part que leur solution est presque immédiatement précipitée au point d'injection, d'autre part que le métal se retrouve en quantité assez élevée dans les reins et les urines des animaux morts d'empoisonnement. Ils concluent que les phénomènes les plus saillants de l'intoxication, la stomatite, la néphrite et l'entérite sont en rapport avec les voies d'élimination du bismuth.

Les travaux de Balzer [4] méritent une mention spéciale : dès 1889 en effet, Balzer avait eu l'intention d'utiliser les injections de sels de bismuth pour le traitement de la syphilis ; il avait commencé l'étude de la toxicité de quelques composés, quand un accident vint troubler ses observations et le détourner de cette voie : il utilisait des chiens pour ses recherches, or un des animaux contracta au cours de l'expérience la « Maladie des chiens » et mourut dans une cachexie avancée où des symptômes dûs manifestement à l'intoxication s'intriquaient avec des symptômes de l'infection intercurrente. Balzer n'osa pas rattacher uniquement à l'infection les symptômes anormaux et fort graves qu'avait présenté l'animal et il s'abstint d'expériences chez l'homme. Au cours de ses recherches, il n'avait pas manqué de suivre l'élimination du métal. Voici ce qu'il mentionne :

Obs. I. — Chien pesant 4 kgr. 900, injection sous-cutanée de 7 cmc. d'une solution de citrate de bismuth ammoniacal renfermant 20 mgr. de métal par centimètre cube. Le chien meurt au bout de 48 heures.

L'analyse chimique montre que l'urine contient de grandes quantités de bismuth.

Obs. IV. — Chien de 7 kilogs, injection sous-cutanée de 20 mgr. de bismuth en suspension dans l'huile de vaseline. Une semaine après, l'animal reçoit à nouveau 3 injections de 10 mgr. de bismuth. La dernière analyse faite 17 jours après la dernière injection décelait encore une notable quantité de métal.

De ces premières observations un certain nombre de faits se dégagent : précipitation des solutions bismuthiques dans les tissus au niveau même du point d'injection, réduisant considérablement la quantité de métal actif ; élimination du bismuth par le rein d'autre part, élimination précoce et importante qui ne reste d'ailleurs pas sans danger pour l'organe.

Les multiples travaux qui, à partir de 1921, seront consacrés à l'étude de l'élimination urinaire du bismuth ne feront guère que confirmer et préciser ces premières données.

Ces travaux seront les uns d'ordre clinique, les autres d'ordre expérimental, ces derniers étant à la fois les plus nombreux et les plus précis ; ce sont eux qui nous retiendrons tout d'abord.

Il n'est guère tenu compte dans l'exposé de ces recherches de l'espèce animale utilisée pour les expériences, comme si par une pétition de principe tous les auteurs admettaient que l'élimination était de même ordre chez tous les mammifères ; par contre il est de règle de séparer dans des classes distinctes les résultats suivant les propriétés chimiques et physiques des produits utilisés et suivant les voies d'introduction du métal. Nous nous confor-

merons à cette habitude, quitte à revenir au cours de ce travail sur la valeur d'une telle classification.

1^o Élimination urinaire du bismuth chez l'animal.

ELIMINATION URINAIRE DU BISMTUH APRÈS UNE SEULE INJECTION INTRAMUSCULAIRE.

Les différents produits injectés par cette voie se présentent sous forme de solutions ou sous forme de suspensions. L'étude de la toxicité, de l'efficacité, si ce n'est l'intuition, suffisent à faire présumer qu'à ces deux modes de présentation correspondent des modes d'élimination différents.

a) *Corps injectés sous forme de solution aqueuse.*

Léonard en 1926 consacre à l'étude de la toxicité et de l'élimination urinaire du bismuth des travaux extrêmement importants par leur ampleur puisque l'élimination après injection de différentes préparations n'a pas été suivie sur moins d'une trentaine d'animaux et a été l'objet de plus de 300 dosages [39 b, c, d].

L'animal utilisé pour ces expériences a été le lapin mâle et les corps solubles dans l'eau étudiés ont été : le bismutho-tartrate de sodium et de potassium, le citrate de bismuth et de sodium, et le thiosulfate de bismuth [39 b].

I. — Le bismutho-tartrate de sodium et de potassium dont s'est servi Léonard avait été préparé par la méthode de Cowley et renfermait en moyenne 41 % de bismuth. Il était injecté sous forme de solutions à 10 % et chaque dose était répartie en deux injections simultanées pratiquées dans les muscles fessiers droits et gauches, afin de favoriser l'absorption du sel. La dose toxique du produit utilisé n'est pas fournie de façon précise, cependant les deux doses qui ont été employées et qui sont respective-

ment de 200 mgr. et 100 mgr. par kilo (soit 82 et 41 mgr. de bismuth) semblent encadrer cette valeur, la première lui étant nettement supérieure, la seconde au contraire lui étant de peu inférieure.

Cinq lapins reçoivent 200 mgr. de tartrate par kilo et meurent : le premier au bout de 4 jours, le 2^e en 36 heures, le 3^e le 3^e jour ; le 4^e le 4^e jour et le dernier le 5^e jour.

Léonard note que tous ces animaux présentaient avant de mourir les mêmes symptômes morbides : perte de l'appétit, somnolence, puis coma et mort. « Le tableau, dit-il, est celui de l'intoxication urémique ».

L'urine dès après l'injection est noircie par la présence de sulfure de bismuth et renferme de l'albumine. A partir du 2^e jour elle contient en outre des cylindres hyalins et granuleux.

L'examen histologique des reins a montré chez tous ces animaux des lésions profondes, principalement tubulaires.

La recherche du bismuth dans l'urine a été pratiquée seulement chez les 3 premiers de ces animaux. Le taux quotidien est assez élevé, le maximum éliminé en un jour étant de 9 mgr. 89 chez le 1^{er} lapin ; 17,55 chez le 2^e ; 12,20 chez le 3^e : ces quantités étant chez les trois lapins celles des 24 premières heures. Rapportés au kilo de lapin, ces chiffres deviennent 2,60 ; 6,00, 2,53 mgr. Malgré cette élimination bismuthique élevée, il n'y a pas eu de polyurie importante jusqu'à la mort, le volume des urines restant à peu de chose près identique à la moyenne des 10 jours précédents.

Dans une 2^e expérience, 2 lapins reçoivent une dose de tartrate moitié moindre, soit 100 mgr. de sel par kilo. Mais il semble qu'on avoisine encore la dose toxique, car ces deux animaux perdent 250 gr. au cours des 10 premiers jours et l'un meurt au terme de cette période. Le lapin A, celui qui survit à l'expérience, élimine le premier jour 6 mgr. 37 de bismuth, soit 2 mgr. 6 par kilo, mais pendant

cette même période son volume d'urine passe de 55 cmc. à 155 cmc. Sa courbe d'élimination diminue ensuite et présente des oscillations importantes, sans jamais remonter au volume initial.

Le lapin B, mort au 10^e jour, n'excrète que 5 mgr. 74 pendant les 24 premières heures (soit 2 mgr. 05 par kilo) et présente également une polyurie notable pendant ce temps (60 cmc. à 148 cmc.) mais sa courbe d'élimination oscille ensuite pour remonter au 8^e jour au-dessus de son point de départ, atteignant ce jour 6 mgr. 33 (soit 2 mgr. 26 par kilo).

L'examen histologique des reins de ces deux lapins a été pratiqué et a permis de constater des aires de nécrose tubulaire surtout marquées chez le 2^e animal.

II. — Quatre lapins ont été traités par le citrate double de bismuth et de soude. Ce citrate avait été préparé par la méthode de Fabrègue et contenait 65,8 % de bismuth. Il était utilisé en solution à 10 %. Il est curieux de noter le peu de toxicité de ce citrate qui semble avoir été bien toléré à la dose de 125 mgr. par kilo (soit 85 mgr. de métal) et n'avoir été mortel qu'à la dose de 300 mgr. par kilo (1).

Léonard pour expliquer l'énorme différence de toxicité de son sel et des citrates de bismuth étudiés avant lui rattache à la présence de l'ion NH_3 dans ces corps le supplément de toxicité qu'ils présentent.

La dose de 300 mgr. de citrate par kilo (soit 200 mgr. de métal) est injectée à un lapin qui meurt au bout de 12 jours : malgré la forte dose mise en œuvre, l'élimination paraît avoir eu un niveau assez bas, malheureusement elle n'a pas été suivie assez régulièrement pour qu'on puisse faire

(1) Sazerac et Levaditi indiquent que la dose de 50 mgr. par kilo de citrate de Bi ammoniacal tue le lapin en 3 à 4 jours, alors que la même dose de tartrobismuthate est tout à fait inoffensive (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, XXXVI, p. 1).

état des chiffres donnés. D'ailleurs Léonard admet que la mort de ce lapin est due à une infection respiratoire intercurrente plus qu'à l'intoxication.

Par contre l'élimination a été suivie régulièrement chez 3 lapins ayant reçu respectivement 125 mgr. de citrate par kilo (soit 85 mgr. de bismuth). Les quantités de métal excrétées journellement sont dans ces deux cas assez élevées : chez le 1^{er} lapin, la courbe d'excrétion à point de départ bas, atteint le 3^e jour 2 mgr. 79 puis se maintient entre 1 mgr. 17 et 2 mgr. 42 jusqu'au 8^e jour, date à laquelle l'animal est sacrifié. Ces valeurs ramenées au kilo d'animal montrent que la courbe oscille avec pour valeurs extrêmes 0 mgr. 870 et 0 mgr. 390.

Chez le 2^e lapin, la courbe commence à un niveau plus élevé : 1 mgr. 296 (soit 0,392 par kilo), descend jusqu'au 4^e jour, présente un brusque crochet à 4 mgr. 89 le 5^e jour (1 mgr. 461 par kilo), oscille ensuite pendant 4 jours, remonte le 10^e jour à 3 mgr. 23, se maintient 3 jours à ce niveau et atteint enfin brusquement le 14^e jour, moment où l'animal est sacrifié la dose considérable de 7 mgr. 86 (soit 2 mgr. 381 par kilo), mais il y a lieu d'observer qu'à ce même jour est rapporté un volume d'urine énorme : 1 l. 060, représentant 7 fois le volume de départ.

Le 3^e lapin enfin a été suivi pendant 22 jours : la courbe de son élimination urinaire présente 2 sommets : un le 2^e jour avec 5 mgr. 17 (1 mgr. 223 par kilo) et un 2^e vers la moitié de la 2^e semaine avec 6 mgr. 22 (1 mgr. 592 par kilo). L'élimination diminue ensuite régulièrement.

III. — Enfin 6 lapins reçoivent du thiosulfate de bismuth et de sodium en solution aqueuse à 10 % ; le sel utilisé renfermait 33 mgr. 81 de bismuth. La dose toxique de ce sel est comprise entre 150 mgr. par kilo (50 mgr. de bismuth) et 300 mgr. (100 mgr. de bismuth).

Deux lapins ont reçu respectivement 740 mgr. de thio-

sulfate par kgr. et son morts, l'un en 3 jours, l'autre en 4 jours. Dès le 1^{er} jour, ils ont excrété l'un 4 mgr. 42, l'autre 9 mgr. (soit 1 mgr. 918 et 3 mgr. 21 par kilo) cette excrétion élevée n'étant pas accompagnée d'augmentation parallèle de volume des urines. L'excrétion est tombée ensuite rapidement jusqu'à la mort.

Deux autres lapins ont reçu 300 mgr. de thiosulfate par kilo (soit 100 mgr. de métal) et sont morts, l'un au bout de 6 jours, l'autre au bout de 5 jours. Leur excrétion est peu élevée, le 1^{er} ayant éliminé 3 mgr. 77 le 1^{er} jour et le 2^e 3 mgr. 67 48 heures après l'injection, soit respectivement 1 mgr. 88 et 1 mgr. 481 pour le 2^e. En même temps on note une polyurie notable, plus accusée encore chez le 2^e lapin, puisque le volume des urines passe brusquement chez lui de 20 cmc. à 290 cmc.

La dose de 150 mgr. de thiosulfate enfin a été injectée à 2 lapins. Un de ces lapins est mort le 11^e jour, l'autre a été sacrifié le 14^e. L'examen clinique du 1^{er} de ces animaux a montré qu'il avait succombé à une pneumonie et non à l'intoxication. Son excrétion urinaire avait été peu élevée atteignant son maximum les 4^e et 5^e jours avec 1 mgr. 90. Chez le 2^e lapin, l'excrétion n'atteint également qu'un taux restreint, le maximum se plaçant au 2^e jour avec 2 mgr. 16 (soit 1 mgr. 35 par kilo).

Le thioglycollate de bismuth a fait l'objet d'une importante étude de Gruhrit et Sultzaberger [23 a, b]. Ces auteurs ont injecté à 5 chiens une solution aqueuse de ce sel dont la teneur en bismuth est de 38,02 % et dont la dose mortelle est comprise, d'après le même travail, entre 10 et 12 mgr. en bismuth par kilo. Il y a lieu de noter cependant que des doses bien inférieures sont déjà toxiques puisque l'administration de 1 mgr. de métal sous cette forme par kilo de lapin provoque de l'albuminurie, et que 2 mgr. 8 suffisent à élever de façon importante l'urée du sang.

Les chiens en expérience reçoivent respectivement 2 mgr. 0 de bismuth par kilo pour les 4 premiers et 2 mgr. 8 pour le 5^e. L'élimination urinaire du bismuth est soigneusement suivie dans l'urine et les fèces, puis les animaux sont sacrifiés et le bismuth est recherché et dosé au point d'injection et dans les différents organes, l'expérience ayant porté sur une durée de 5 h. 30 pour le 1^{er} animal, 24 heures pour le 2^o, 72 heures pour le 3^e et le 4^e; 17 jours pour le 5^e.

Le taux de l'élimination urinaire n'a jamais été très élevé, l'excrétion n'étant vraiment importante que dans les 24 premières heures, elle atteint pendant ce temps : 5 mgr. 69 pour le 1^{er} chien ; 6 mgr. 72 pour le 2^e ; 7 mgr. 59 pour le 3^e ; 5 mgr. 32 pour le 4^e et 3 mgr. 74 pour le 5^e. Rapportées au kilo d'animal, les doses excrétées sont pour cette première journée de 0,661 ; 0,400, 0,556, 0,432, 0,279.

L'élimination décroît ensuite progressivement et régulièrement pendant 9 jours chez le dernier de ces animaux, puis se stabilise aux environs de 0 mgr. 080, taux que l'on retrouve encore au 17^e jour, terme de l'expérience.

Un tableau (page 24) résume les différentes observations de cette catégorie de recherches et fournit les quantités maxima de bismuth urinaire au cours de ces expériences.

b) *Corps solubles dans l'eau,
administrés sous forme de suspensions huileuses.*

Dans cette catégorie se classe le tartrate de bismuth et de potassium dont Léonard a étudié l'élimination chez le lapin [39 c].

Le sel utilisé renfermait environ 50 % de bismuth et la dose léthale était de 100 mgr. environ de sel par kilo (soit 50 mgr. de métal) administré sous cette forme.

Trois lapins reçoivent une quantité largement supé-

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE
UNIQUE DE PRODUITS EN SOLUTION DANS L'EAU

Produit injecté	Sujet	Dose toxique mg.-Bi par kgr.	Dose injectée mg.-Bi par kgr.	Quantité maxima excréée en 24 heures (mg. de Bi par kgr.)		Jour	Volume d'urine		Observations	Auteur
				mort	survie		la veille	le jour		
TBI: aK	lapin	entre 82 et 41	82	2, 60		1 ^e	300	510	mort le 4 ^e jour	Iéonard
			82	6		1 ^e			—	—
			82	2, 73		1 ^e	400	550	—	—
			41		2, 6	1 ^e	55	455	(1)	—
Citrate Bi-Na	id.	entre 200 et 85	41	2, 26		8 ^e	45	175	mort le 16 ^e jour	—
			85		0, 870	3 ^e				—
			85		1, 481	5 ^e	180	440		—
Thio-sulfate	id.	entre 100 et 50	85		1, 592	12 ^e	230	700		—
			240	1, 918		1 ^e	50	42		—
			240	3, 21		1 ^e	50	75		—
			100	1, 88		1 ^e	25	160		—
			100	1, 481		2 ^e	20	220		—
Thioglycollate	chien	10 à 12	50		1, 487	4 ^e			mort le 5 ^e jour	—
			50		1, 35	2 ^e	24	38	(2)	—
			2, 0		0, 661		40	70		—
			2, 0		0, 400					Grubitz
			2, 0		0, 556					—
			2, 0		0, 432					—
			2, 8		0, 279					—

1. L'examen des reins montre des lésions histologiques nettes.
2. Mort au 11^e jour de pneumonie.

rieure à cette dose toxique, soit 90 mgr. en bismuth par kilo. Ces 3 animaux meurent 7 jours après l'injection, après avoir présenté tous les signes d'une néphrite azotémique et urémigène. Il faut noter déjà que malgré l'importance de la dose injectée, presque double de la dose minima léthale, la mort n'est survenue qu'à la fin de la première semaine, alors que les solutions aqueuses de tartrate de bismuth tuent en 2 ou 3 jours dès que la plus petite dose mortelle est dépassée.

Chez deux de ces lapins, l'élimination du bismuth n'atteint que des taux peu élevés : 3 mgr. 06 le 2^e jour pour l'un, 1 mgr. 63 dans les 24 premières heures pour l'autre (soit 1 mgr. 178 et 0 mgr. 750 de Bi par kilo). Cependant le lapin n° B excrète 4 mgr. 36 à son 3^e jour cette quantité ramenée au kilo dépassant un peu 2 mgr. (2 mgr. 075).

Trois autres lapins ont reçu une dose voisine de la dose toxique, soit 150 mgr. de sel (75 mgr. de Bi) : 2 de ces lapins ont survécu 2 semaines, le 3^e est mort le 8^e jour au milieu de signes nets d'empoisonnement. Ses reins examinés au microscope présentaient de notables lésions. Ce lapin n'avait pourtant excrété que des quantités relativement peu élevées de bismuth : 1 mgr. 60 2 jours après l'injection, soit 0 mgr. 550 par kilo.

Les deux autres ont éliminé par contre des quantités relativement importantes : 2 mgr. 10 au 2^e jour pour l'un (0 mgr. 936 par kilo) et 3 mgr. 20 au 5^e jour pour l'autre (1 mgr. 72) ces quantités s'accompagnant d'une augmentation très sensible du volume urinaire.

Enfin 3 lapins reçoivent de faibles doses de tartrate : 120 mgr. de sel par kilo pour le 1^{er} (60 mgr. de Bi), 90 mgr. pour le 2^e, 60 mgr. pour le 3^e. Chez ces 3 animaux, la courbe d'élimination débute à un niveau assez élevé (2,59, 1,25, 1,54), oscille pendant 4 à 5 jours pour atteindre à ce moment un maximum qui, chez le 1^{er} lapin, est considérable : 11 mgr. 60 (soit 5 mgr. 127 par kilo), mais est

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE UNIQUE
D'UN PRODUIT SOLUBLE DANS L'EAU UTILISÉ SOUS FORME DE SUSPENSION DANS L'HUILE

Produit injecté	Sujet	Dose toxique mg-Bi par kg.	Dose injectée mg-Bi par kg.	Quantité maxima excrétée en 24 heures mg de Bi par kg.		Jour	Volume d'urine		Observations	Auteurs
				mort	survie		la veille	le jour		
TBiK ²	lapin	70	90	1,178		2 ^e	25	145	mort 6 ^e jour (1)	Léonard
				2,075		3 ^e	9	84	— (1)	
				0,740		4 ^{er}	70	75	— (1)	
				0,550		2 ^e	57	80	mort 8 ^e jour	
				75	0,986	2 ^e	32	136		
				75	1,72	5 ^e	100	160		
				60	5,127-	7 ^e	164	228		
				45	1,297	5 ^e	36	53		
				30	2,425	6 ^e	44	43		

1. Mort avec diarrhée intense.

encore importante chez les 2 autres : respectivement : 2,79 et 6,14 (soit pour un kilo 1,297 et 2,425) puis redescend ensuite par échelons oscillants. Chez le 1^{er} lapin seulement, cette forte excrétion s'accompagne d'une notable polyurie.

c) Corps insolubles dans l'eau et dans l'huile.

Le plus simple de ces corps est le bismuth à l'état métallique. Introduit dans les tissus sous forme de suspension dans l'eau, il manifeste une activité tréponémicide qui a été reconnue par Sazerac et Levaditi dès leurs premières recherches.

Léonard a étudié l'absorption et l'élimination du bismuth à partir de ces préparations chez 3 lapins [39, d]. Il remarque d'abord la difficulté d'indiquer de façon précise la quantité de corps injectée quand on s'adresse à un produit insoluble, ainsi que la grande variabilité de la teneur des produits livrés par le commerce. Les ampoules qu'il a analysées et qui étaient fournies comme représentant 96 mgr. de Bi par centimètre cube en renfermaient en réalité de 27 à 93 mgr.

D'après Hopkins [30], la dose maximum tolérée de bismuth métallique en injection intramusculaire est pour le lapin de 400 mgr. par kilo d'animal. Un des lapins étudiés par Léonard reçut une quantité très supérieure soit 535 mgr. par kilo. Il mourut 12 jours après l'injection, après avoir manifesté des signes d'intoxication à partir du 6^e jour : perte de l'appétit, diarrhée, somnolence puis coma. L'examen histologique de ses reins révéla des lésions ordinaires de néphrite aiguë toxique : nécrose tubulaire et calcification.

Ce lapin, malgré l'énorme quantité de bismuth injectée n'élimine que des quantités moyennes de métal, avec un maximum le 6^e jour (3 mgr. 50 soit 1 mgr. 666 par kilo),

cette élimination ne s'accompagnant pas de modification du volume urinaire.

Un 2^e lapin reçut 400 mgr. par kilo. Il survécut et fut sacrifié le 14^e jour. Cliniquement cette injection avait été bien supportée, pourtant un examen histologique des reins montra nettement leur atteinte. L'excrétion urinaire n'a été suivie chez lui que par des analyses globales qui ne permettent pas de dresser une courbe complète, cependant les chiffres fournis suffisent à présumer que l'excrétion n'était pas très active.

Un 3^e animal reçut 85 mgr. de bismuth par kilo : il survécut sans trouble appréciable et fut sacrifié le 22^e jour alors que son poids était en augmentation sur son poids de départ. Pourtant l'examen de ses reins montra encore de minimes lésions histologiques. L'excrétion ne fut pas très élevée dans ce cas : le maximum n'est que de 3 mgr. 15 le 3^e jour (soit 1 mgr. 500 par kilo) avec polyurie nette à cette date, mais pour n'être pas très élevée, la courbe reste pendant tout le temps de l'expérience à un niveau encore appréciable.

Parmi les corps insolubles dans les véhicules usuels, Léonard a encore étudié l'oléate de bismuth [39 d]. Le produit utilisé se présentait sous forme d'une suspension dans l'huile dont chaque centimètre cube renfermait 252 mgr. d'oléate ; la teneur de ce corps étant de 19,8 % chaque centimètre cube représentait donc 100 mgr. de métal.

La dose toxique semble d'après les expériences même de Léonard être comprise aux environs de 200 mgr. en Bi par kilo, cependant Ritz donne comme dose toxique pour ce même corps 600 mgr. de bismuth par kilo.

Deux lapins reçurent 200 mgr. de bismuth par kilo sous forme d'oléate, un seul présenta des symptômes d'empoisonnement et mourut 11 jours après l'injection, l'autre survécut et fut sacrifié le 14^e jour : ses reins se révélèrent

profondément lésés à l'examen histologique. Les taux de bismuth excrétés n'avaient été élevés ni chez l'un ni chez l'autre de ces animaux : le premier lapin après 2 jours d'élimination abondante avait atteint son maximum d'excrétion avec 2 mgr. 06 au 3^e jour (1 mgr. 083 par kilo) puis avait présenté une courbe régulièrement décroissante ; l'autre, celui qui survécut, avait eu à trois reprises pendant la même période une élimination également active avec 2 mgr. 290 comme maximum (1 mgr. 636 par kilo) mais sa courbe était devenue rapidement décroissante.

Une dose moindre d'oléate fut administrée à deux lapins. Suivis pendant 2 semaines puis sacrifiés, ils ne présentèrent à l'examen histologique que des lésions rénales minimes. L'excrétion avait été faible : le maximum se plaçant au 6^e jour pour le 1^{er} avec un taux de 2 mgr. 24 (1 mgr. 066 par kilo) et pour le 2^e 2 mgr. 40 (soit 1 mgr. 089 par kilo) au 3^e jour.

L'élimination urinaire du bismuth après injection de suspension huileuse de salicylate de bismuth a été étudiée chez le chien par Gruhzit, Tendick et Sultzaberger [28 b]. La toxicité du sel utilisé n'est pas indiquée, non plus que la teneur en bismuth, cependant les doses utilisées semblent assez éloignées de la dose maximum tolérée : un chien de 13 kilos reçut sous cette forme 72 mgr. de bismuth. Le métal n'est décelé dans l'urine que 36 heures après l'injection et l'élimination est suivie, mais non journellement, pendant 52 jours. Les chiffres rapportés sont extrêmement minimes, le taux maximum étant de 1 mgr. 30 au 4^e jour (soit 0 mgr. 100 par kilo).

Un 2^e chien de 14 kilos reçoit la même chose et présente une élimination à peine plus élevée avec un maximum au 13^e jour de 4 mgr. 37 (0 mgr. 312 au kilo).

Chez un 3^e animal du poids de 15 kilos, l'injection fut de 216 mgr. Malgré cette augmentation considérable de la dose injectée, l'élimination resta du même ordre, l'excré-

tion maxima se produisant le 6^e jour avec 3 mgr. 10 (0 mgr. 206 par kilo).

Lenormand en 1930 étudie l'élimination urinaire du bismuth après injection de suspensions huileuses de chlorure et de citrate de bismuth et de quinine [38].

Le chlorure de bismuth et de quinine a été injecté à 2 chiens. Les doses utilisées provoquèrent quelques phénomènes d'intoxication ; elles sont certainement voisines de la dose toxique.

Un 1^{er} chien du poids de 9 kgr. 300 reçoit 1 gr. 16 de chlorure soit 23 mgr. de bismuth par kilo.

L'élimination immédiatement élevée décroît ensuite régulièrement pendant 26 jours, puis le bismuth se retrouve encore à l'état de traces pendant une semaine pour disparaître complètement le 35^e jour. Les 2^e et 3^e jours après l'injection l'élimination est de 11 mgr. de bismuth par jour, soit 1 mgr. 182 par kilo.

Le 2^e chien, du poids de 9 kilogs reçoit 1 gr. 20 de chlorure soit 39 mgr. de métal au kilo. Les phénomènes toxiques sont dans ce cas nettement plus intenses que dans le cas précédent : pendant 24 heures. L'asthénie est profonde et en 5 jours l'animal perd 600 gr. Comme chez le premier chien le maximum d'excrétion se place dans les premiers jours qui suivent l'injection avec 19 mgr. pour maximum dans les 24 premières heures (2 mgr. 11 au kilo), cette excrétion s'accompagnant d'une légère polyurie.

Le citrate double de bismuth et de quinine a été injecté à un chien de 10 kilogs : la dose est de 1 gr. 40 de citrate, soit 22 mgr. de bi par kilo et est là encore voisine de la dose toxique puisqu'elle provoque asthénie, perte de l'appétit et amaigrissement. L'élimination, abondante la première semaine, atteint son maximum dès le premier jour avec 21 mgr. de Bi (2 mgr. 100 par kilo), une polyurie notable étant constatée dans ce même laps de temps.

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE
UNIQUE DE PRODUITS INSOLUBLES UTILISÉS SOUS FORME DE SUSPENSIONS

Produit injecté	Sujets	Dose toxique mg.-Bi par kgr.	Dose inject. mg.-Bi par kgr.	Quantité maxima excrétée en 24 heures mg. de Bi par kgr.		Jour	Volume d'urine		Observations	Auteur
				mort	survie		la veille	le jour		
Bi-métal	lapin	400	535 85	4,666	1,500	6 ^e 3 ^e	60 40	70 85	mort au 12 ^e jour	(4) Léonard —
Oléate de Bi	id.	200	200 200 100 100	1,083	1,635 1,066 1,089	3 ^e 2 ^e 6 ^e 3 ^e	40 115 38 0	48 42 46 120	mort au 11 ^e jour	— — — —
Salicyl. de Bi	chien		5,5 5,4 14,4		0,100 0,312 0,206	4 ^e 13 ^e 6 ^e				Gruhzit — —
Chlo. de Bi et quinine	chien	sup. à 39	23 39		1,182 2,44	2 ^e 1 ^{er}			(2)	Lenormand —
Citrate Bi et quinine	chien	sup. à 22	22		2,40	1 ^{er}			(3)	—

1. Diarrhée depuis 3 jours. Anurie depuis 48 heures.
2. Asthénie, amaigrissement.
3. Asthénie, amaigrissement, polyurie.

ELIMINATION APRÈS INJECTIONS
INTRA-MUSCULAIRES RÉPÉTÉES.

a) *Produits injectés en solution dans l'eau.*

Gruhzit qui s'est attaché à l'étude du thioglycollate de bismuth [28 a, b] pratique à 2 chiens 10 injections de ce composé dans l'espace de 25 jours : l'un des chiens reçoit 0 mgr. 5, l'autre 0 mgr. 75 en métal par kilo d'animal et par injection. Le taux maximum d'élimination urinaire atteint 2 mgr. 33 chez le premier de ces animaux (soit 0 mgr. 186 par kilo) ; chez l'autre il est de 1 mgr. 63 (0 mgr. 113 par kilo).

b) *Produits utilisés sous forme de suspensions.*

Kurthy [43] injecte à un chien, pendant 4 jours consécutifs, de l'oléate de bismuth en suspension dans l'huile. Les injections sont faites à doses croissantes et totalisent 1 gr. de métal. La recherche du bismuth dans l'urine est effectuée ensuite chaque jour pendant un mois. Mais le poids du chien n'est pas indiqué : il n'est donc pas possible de connaître avec précision l'importance relative du maximum éliminé (6 mgr. 91).

S. Lomholt [41 a] utilise le lapin et injecte de l'iodobismuthate de quinine et de l'hydroxyde de bismuth. Bien que les quantités qu'il emploie soient chacune assez éloignées de la dose toxique et plutôt d'ordre thérapeutique, ses expériences diffèrent du traitement clinique de la syphilis, en ce qu'il pratique des injections journalières alors qu'en clinique on ne fait guère plus de 3 injections bismuthiques par semaine. Cependant un fait important se dégage des chiffres fournis : alors que les injections apportent chaque jour une nouvelle quantité de métal, l'élimination n'augmente que modérément à

partir des premières injections, puis se stabilise, même lorsqu'on les continue.

L'iodure de bismuth et de quinine a été injecté à 3 lapins : un reçut 10 injections à 1 mgr. 55 en bismuth par piqûre. Son maximum d'élimination a lieu après 9 injections avec 0 mgr. 22 soit 0 mgr. 12 par kilo. Les 2 autres lapins qui reçurent sur le même rythme des injections représentant respectivement 2 mgr. 50 et 2 mgr. 65 de bismuth par kilo éliminèrent à leur maximum 0 mgr. 41 et 0 mgr. 20 par kilo et par jour.

L'hydroxyde de bismuth en suspension dans l'huile fut injecté à 2 lapins seulement : le 1^{er} reçut 3 mgr. 80 par injection : le taux maximum se place chez lui après 7 injections, bien qu'il reçoive encore 2 fois 3 mgr. 80. Ce maximum est de 0 mgr. 49 (soit 0 mgr. 182 au kilo).

Le 2^e reçoit 8 fois 16 mgr. en bismuth et élimine 2 jours après la dernière injection 0 mgr. 87 (soit 0 mgr. 35 au kilo).

Gruhzit [28 a] enfin rapporte les résultats de la recherche du bismuth dans l'urine d'un chien ayant reçu 12 injections de 19 mgr. 55 (une tous les 4 jours) sous forme de salicylate de bismuth. Les mêmes remarques que ci-dessus peuvent être faites. Le maximum d'excrétion est représenté par 2 mgr. 77, ce qui chez un chien de 17 kilos représente 0 mgr. 162 de bismuth par kilo). (V. *tableau p. 34*).

2^e Élimination urinaire du bismuth chez l'homme.

L'élimination urinaire du bismuth chez l'homme a fait depuis quelques années l'objet de travaux extrêmement importants par leur ampleur. Ces recherches n'ont cependant pas en général la précision de celles effectuées chez l'animal : en effet pour éviter les opérations longues et pénibles résultant de la manipulation d'un volume d'urine

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH APRÈS INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES RÉPÉTÉES

Produit injecté	Sujet	Mg.-Bi par injection et par kgr. d'animal	Mg.-Bi par série par kgr. d'animal	Mx. de Bi éliminé par kgr. et par 24 heures	Observations	Auteurs
A. — Corps en solution dans l'eau.						
Thioglycollate	chien	0,5 0,75	5 7,5	0,186 0,113		Gruhitz —
B. — Corps injectés sous forme de suspensions.						
Iodure de Bi et quinine	lapin	1,55 2,50 2,65	15,5 22,5 18,55	0,12 0,41 0,20	après 9 injections id. après 7 injections	Lomholt — —
Hydroxyde de Bi	id.	3,80 16	26,6 128	0,182 0,35	après 7 injections — 8	— —
Salicylate de Bi	chien	19,35	234,6	0,162		Gruhitz

considérable, les auteurs ont fait porter le plus souvent leur analyse sur un échantillon de l'urine de chaque jour et rapportent ensuite par calcul le résultat obtenu au volume total, augmentant ainsi du même coefficient l'erreur relative.

De plus le poids des patients n'est fourni dans aucune des observations ; il n'est donc pas possible de ramener exactement au kilo de poids du corps les quantités de bismuth excrétées. Cependant, si l'on admet que le poids moyen d'un adulte est compris entre 50 et 60 kilos, on peut constater que les doses éliminées se tiennent loin de celles que nous venons de rencontrer chez l'animal ; mais aussi les doses injectées sont-elles beaucoup plus faibles et ne produisent jamais de signes d'intoxication, ni les plus légers symptômes de lésions rénales.

ELIMINATION APRÈS UNE SEULE INJECTION

INTRA-MUSCULAIRE.

a) *Corps injectés sous forme de solution aqueuse.*

Sei [49] rapporte l'excrétion du bismuth après injection intra-musculaire de tartrate de bismuth et de sodium en solution aqueuse. L'injection fut de 35 mgr. 5 en bismuth, et les analyses furent pratiquées pendant les 6 jours suivants : elles montrèrent l'apparition rapide du bismuth dans l'urine. Le taux maximum fut de 0 mgr. 55, au 3^e jour après l'injection.

Svend Lomholt [41 b] a injecté à 3 patients une solution de tartrobismuthate de sodium et de potassium. La dose de sel injectée aux 2 premiers de ces sujets correspond à 50 mgr. de Bi. Tous deux présentèrent une élimination parallèle, la courbe commençant à un niveau assez élevé : 4 mgr. 70 pour l'un, 4 mgr. 06 pour l'autre, montant dès le lendemain de l'injection respectivement à

6 mgr. 20 et 5 mgr. 25, puis diminuant progressivement pendant les 2 semaines suivantes.

Un 3^e sujet reçut seulement 30 mgr. de bismuth : sa courbe présente l'allure générale des courbes précédentes, mais à un niveau un peu plus bas, le maximum étant atteint le 2^e jour avec 3 mgr. 64:

Le tartrate de bismuth et de sodium enfin a été employé par Hanzlick et Mehrtens [29 a] sous forme d'une solution à 1,5 % d'un tartrate à 73,8 % de bismuth. Après une injection de 44 mgr. de bismuth sous cette forme, l'élimination atteignit au bout de 48 heures son taux le plus élevé compris entre 1,6 et 3,2 mgr.

b) Corps injectés sous forme de suspensions.

Parmi les composés utilisés en thérapeutique sous la forme de suspensions, Sven Lomholt [41 b] a étudié l'hydroxyde de bismuth, l'iodobismuthate de quinine et le tartrébismuthate de sodium et de potassium en suspension dans l'huile. Les deux premiers de ces composés furent également utilisés en suspension dans l'eau.

Quatre sujets reçurent une injection d'hydroxyde de bismuth, 2 sous forme de suspension huileuse, 2 sous forme de suspension aqueuse. Les deux premiers reçurent une quantité d'oxyde correspondant à 50 mgr. de bismuth environ : l'élimination très faible dans les premiers jours se maintint à ces mêmes petites valeurs sans signes certains ni pour monter, ni pour descendre, pendant les 2 semaines où elle fut régulièrement suivie. Les quantités relevées ont pour maximum 0 mgr. 48 de Bi, dose excrétée chez le premier sujet au 11^e jour de l'expérience.

La suspension aqueuse d'hydroxyde montre au contraire une mobilisation assez active du métal : 2 sujets ayant reçu 65 mgr. de bismuth n'excrètent pas moins pendant 2 semaines de 1 mgr. 30 par jour, le maximum

se produisant avec 3 mgr. 29 chez le premier sujet 7 jours après l'injection.

Les expériences entreprises avec l'iodobismuthate de quinine ont été effectuées suivant le même protocole et conduisent à des résultats de même ordre : 2 sujets reçoivent 90 mgr. de bismuth sous forme de suspension huileuse d'iodobismuthate et excrètent régulièrement pendant les 18 jours où les analyses sont pratiquées de faibles doses de métal. Deux autres sujets reçoivent le même sel à la même dose mais en suspension dans l'eau et présentent une élimination élevée pendant les premiers jours, le maximum atteignant au 3^e jour chez l'un des patients 6 mgr. 32 ; puis la courbe descend régulièrement jusqu'au 21^e jour.

Lévy et Selter [40] rapportent l'excrétion du bismuth chez des enfants après injection d'une préparation contenant un mélange de tartrobismuthate de sodium et de potassium et d'iodoquinatate de bismuth en suspension dans l'huile camphrée (spirobismol). Ils injectent de très petites quantités représentant 3 à 12 mgr. de bismuth-métal ; avec de telles doses le maximum d'excrétion urinaire apparaît entre le 2^e et le 8^e jour avec 0 mgr. 6 et 2 mgr. 515 pour valeurs extrêmes suivant les sujets.

En 1927, Delrue [16] étudie l'élimination urinaire et fécale du bismuth chez un certain nombre de sujets soumis les uns à une injection intra-musculaire de bismuth métallique en suspension dans de l'eau glucosée, les autres à une injection de sous gallate de bismuth en suspension huileuse.

Deux individus reçoivent respectivement 160 mgr. de bismuth métallique en une injection : leur élimination est à la fois basse et lente, le maximum d'excrétion rénale n'apparaissant pour l'un que 13 jours après l'injection avec 1 mgr. 07, et pour l'autre que le 15^e jour avec 0 mgr. 73. Un troisième sujet reçut 289 mgr. de bismuth

sous cette forme, son élimination atteint des chiffres bien plus élevés avec un maximum de 8 mgr. 28 au 11^e jour.

Deux malades reçurent 200 mgr. de bismuth sous forme de suspension huileuse de sous gallate de bismuth. L'élimination urinaire suivie seulement chez le deuxième sujet est assez basse avec pour maximum 1 mgr. 40 au 11^e jour. Il faut remarquer cependant que l'auteur estime que l'élimination fécale est dans le cas de ce composé très supérieure à l'élimination urinaire.

Plus récemment le bismuth métallique en suspension glucosée a fait à nouveau l'objet d'un travail de Hanzlik et Mehrrens [29 b] qui ont injecté ce corps à un malade à la dose de 0 mgr. 150. L'excrétion fut suivie pendant 11 jours, époque à laquelle elle parut terminée. Le bismuth est déjà décelable dans l'urine le lendemain de l'injection, mais à un taux fort bas, comme dans les cas étudiés par Delrue, la courbe n'ayant son maximum au 6^e jour qu'avec le taux de 0 gr. 200.

Les mêmes auteurs ont suivi également l'élimination après injection de tartrobismuthate de potassium, et de salicylate de bismuth, en suspension dans l'huile.

La tartrate utilisé renfermait 56 % de bismuth. Il fut injecté à un malade à la dose de 0 gr. 100 (soit 56 mgr. de bismuth). Le maximum d'excrétion fut atteint 12 jours après l'injection avec le taux de 0 mgr. 5.

Pour le salicylate, les auteurs emploient un produit renfermant 60 % de bismuth ; un sujet reçut 0 gr. 130 de ce corps (soit 75 mgr. de Bi) et excréta à son maximum 1 mgr. 5, 15 jours après l'injection.

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ L'HOMME APRÈS INJECTION INTRA-MUSCULAIRE UNIQUE

(LES QUANTITÉS DE BISMUTH INJECTÉES ET EXCRÉTÉES
NE SONT PAS RAMENÉES AU KGR.).

Produit injecté	Mg. de Bi-métal injectés	Mx de Bi éliminé par 24 h. mg	Jour	Auteur
<i>A. — Produits en solution dans l'eau.</i>				
Tartrate de Bi et Na	35,5	0,55	3 ^e	Sei
Tartrate de Bi, Na, K	50	6,20	2 ^e	Lomholt
	50	5,25	2 ^e	—
	30	3,64	3 ^e	—
Tartrate de Bi et Na	44	3,2	2 ^e	Hanzlik, Mehrtens
<i>B. — Corps injectés sous forme de suspension.</i>				
Hydroxyde de Bi dans l'huile	50	0,44	2 ^e	Lomholt
	50	0,48	11 ^e	—
Id. dans l'eau	65	2,26	4 ^e	—
	65	3,29	7 ^e	—
Iodobismuthate de quinine dans l'huile	90	1,07	14 ^e	—
	90	1,44	2 ^e	—
Id. dans l'eau	90	4,91	4 ^e	—
	90	6,32	5 ^e	—
Spirobismol	6	2,515	5 ^e	Levy, Selter
Bi-métal dans l'eau glucosée	160	1,07	13 ^e	Delrue
	160	0,73	15 ^e	—
	289	8,28	11 ^e	—
Sous gallate	200	1,40	11 ^e	—
Bi-métal dans eau glucosée	150	0,20		Hanzlik, Mehrtens
Tartrate de bismuth dans l'huile	56	0,5	12 ^e	—
Salicylate de Bi	75	1,5	15 ^e	—

ELIMINATION APRÈS INJECTIONS
INTRA-MUSCULAIRES RÉPÉTÉES.

a) *Produits en solution dans l'eau.*

Le tartrate de bismuth et de sodium a été injecté par Hanzlik et Mehrtens à un certain nombre de sujets [29 c]. Après 2 injections de chacune 22 mgr. en métal, le maximum éliminé en 24 heures est de 2 mgr. 7. Après 3 injections, il n'est encore que de 2 mgr. 5.

Puis les sommets de la courbe s'élèvent avec le nombre des injections, mais d'une façon nullement proportionnelle. Après 9 injections, le maximum excrété en 24 heures est de 5 mgr. 1 ; après 14 injections, il n'est que de 6 mgr. 6 ; enfin après 24 injections réparties sur une période de 44 jours et totalisent 520 mgr. de bismuth, le maximum n'atteint que 8 mgr. 5.

Le même corps a été injecté par Sei chez deux sujets [49] chacun d'eux reçut 3 injections de 35 mgr. 5 chacune de métal à quelques jours d'intervalle. Le maximum de l'élimination est atteint chez ces deux sujets 2 jours après la 2^e injection avec 1 mgr. 42 pour l'un et 0 mgr. 842 pour l'autre.

b) *Produits injectés sous forme de suspensions.*

Hanzlik et Mehrtens [29 b] ont pratiqué une importante série de dosages dans l'urine de sujets ayant reçu des injections répétées de bismuth métallique en suspension dans l'eau glucosée.

Deux malades reçurent 2 injections à 3 jours d'intervalle de 0 gr. 150 chacune. Leur excrétion maxima fut respectivement de 0 mgr. 86 et 0 mgr. 55, 9 et 7 jours après les injections.

Trois autres sujets reçurent 4 injections du même

produit et excrétèrent à leur maximum : 5 mgr. 6 ; 11 mgr. 0 et 2 mgr. 6 en 24 heures au 28^e jour après le début du traitement. Pour deux de ces sujets, l'élimination fut suivie pendant 89 et 101 jours. Elle reste pendant tout ce temps supérieure à 0 mgr. 5 par jour.

Un sujet reçut 7 injections de 0 mgr. 150 de bismuth chacune. Son excrétion reste assez basse avec un maximum de 2 mgr. 4 au 11^e jour.

Par contre chez un sujet qui reçut pendant une semaine une injection du même produit à la dose de 0 gr. 150 chaque jour, le taux maximum de l'élimination atteint brusquement 23 mgr., 7 jours après la fin des injections ; la courbe redescend ensuite vers des valeurs moyennes, pour remonter à nouveau en clocher à 22 mgr. 22 jours après la fin des injections.

Un dernier patient reçut 14 injections en 2 séries de 7 injections quotidiennes de 0 mgr. 150 séparées seulement par un jour de repos : malgré le total assez élevé de bismuth ainsi injecté en si peu de temps, le maximum excrété en 24 heures ne fut que de 15 mgr., la durée de l'excrétion active étant par contre prolongée pendant 5 mois.

Les mêmes auteurs étudient l'excrétion du bismuth après injections intra-musculaires répétées de tartrate de bismuth et de potassium, et de salicylate de bismuth en suspension dans l'huile ; la teneur en bismuth de ces sels est respectivement de 56 et 60 %.

Un malade reçoit 2 injections, à 6 jours d'intervalle, de 0 gr. 200 chacune de tartrate de bismuth et de potassium (soit chaque fois 0 gr. 056 de Bi-métal). Il excrète à son maximum 2 mgr. 4, alors qu'un deuxième sujet ayant reçu 3 injections du même produit, à 2 jours d'intervalle chacune, donne une élimination maxima de 3 mgr. 6.

Avec 4 injections de 0 gr. 075 chacune de bismuth sous forme de salicylate, les valeurs maxima suivantes sont

relevées pour l'élimination urinaire de 24 heures : 1 mgr. 3 et 4 mgr. 5.

Engelhardt a utilisé au cours de ses recherches [20] : le « Trépol » (suspension huileuse de tartrate basique de bismuth), le « Bismogénol » (suspension huileuse d'oxybenzoate de Bi) et le Bi-Yatren B (suspension dans l'huile d'iodure double de bismuth et d'oxyquinoléine sulfone). Le Trépol utilisé contenait 100 mgr. de bismuth par cmc. : un malade reçut en 35 jours 12 injections de 2 cmc. chacune de Trépol, soit une tous les 3 ou 4 jours, totalisant 2 mgr. 400 de métal. Jusqu'au 10^e jour l'excrétion quotidienne reste aux environs de 1 mgr., puis elle augmente progressivement jusqu'à 2 mgr. et ce n'est que 20 jours après la dernière injection (55 jours après le début du traitement) que l'excrétion atteint enfin la dose de 9 mgr. de Bi. L'élimination urinaire décroît ensuite progressivement jusqu'au 108^e jour, date à laquelle on interrompt les recherches.

Chez un autre sujet, Engelhardt injecte en 41 jours, 20 cmc. de Bismogénol représentant 50 mgr. de bismuth par injection, soit environ 1.000 mgr. en tout : le maximum d'excrétion est atteint au 25^e jour de la cure, soit après la 6^e injection avec 9 mgr. de bismuth.

Un malade reçut d'autre part en 23 jours 15 cmc. de Bi-Yatren B, les injections étant tri-hebdomadaires; les injections représentaient alternativement 35 et 70 mgr. de métal. Le maximum d'excrétion fut dans ce cas encore de 9 mgr. au 24^e jour.

Engelhard étudie également l'élimination du bismuth injecté à l'état colloïdal. La préparation dont il s'est servi (Bismucol) renfermait 10 mgr. de bismuth par cmc. Après 11 injections (une tous les 3 jours) le maximum de la courbe d'excrétion est atteint avec 5 mgr. 8.

Enfin le « spirobismol » préparation contenant un mélange d'iodure de bismuth et de quinine et de tartrate de

bismuth et de soude fut injecté par Engelhardt à l'un de ses sujets : la préparation représentait 35 mgr. de métal par cmc. et on injectait chaque fois 2 cmc. Le patient reçut 12 injections en 41 jours et excréta un taux maximum de 17 mgr. 7 au 6^e jour, c'est-à-dire après la 3^e injection.

c) *Produits dissous dans l'huile.*

Ces corps sont de plus en plus employés depuis leur apparition en clinique (1924). Engelhardt a étudié l'élimination du bismuth après injection d'une solution huileuse de camphocarbonate [20]. Un 1^{er} malade reçoit ce corps en solution à 0,5 %. En 31 jours 20 cmc. lui sont injectés en 11 piqûres de 1 à 2 cmc chacune : l'excrétion est très régulière, mais les taux ne dépassent pas 2 mgr.6 par jour.

Chez un 2^e sujet, on pratique 14 injections de la même solution en 41 jours, chaque injection étant respectivement de 2 à 5 cmc. Le maximum excrété fut de 5 mgr. en 24 heures le 8^e jour du traitement c'est-à-dire après la 4^e injection.

Un 3^e malade reçoit la même quantité de bismuth dans le même laps de temps, mais sous forme d'une solution 10 fois plus concentrée : le maximum d'élimination est absolument du même ordre que dans le cas précédent : il est de 4 mgr. 6 et apparaît au 42^e jour de la cure, c'est-à-dire le lendemain de la dernière injection.

ELIMINATION URINAIRE DU BISMUTH
APRÈS INJECTION INTRA-VEINEUSE.

a) *Injection unique.*

Engelhardt [20] injecte à un malade 1 cmc. de Bi-Yatren A correspondant à 10 mgr. de bismuth. Au bout

de 24 heures, 24 % du métal se retrouvent déjà dans l'urine, soit 2 mgr. 5 environ, puis la quantité journalière décroît presque immédiatement.

Sei injecte dans les veines d'un sujet 15 mgr. de tartrate de bismuth et de soude en une fois [49]. Les quantités excrétées sont pour ce cas assez faibles puisque le maximum, qui apparaît au 3^e jour, n'est que de 0 mgr.864 soit environ 8 % de la quantité de métal injectée (V. tableau p. 45).

b) *Injectiions répétées.*

Les courbes dressées par Engelhardt [20] ont pour cette série un aspect caractéristique : sur un fond d'élimination continue, mais faible, apparaissent de brusques crochets correspondant exactement aux jours mêmes des injections. Comme au moment des injections l'élimination devient massive et que d'autre part existait déjà un fond d'élimination, témoin des injections précédentes, les chiffres au moment des acmés sont finalement très élevés : 9 mgr. après 2 injections à une semaine d'intervalle de 10 mgr. de bismuth chacune sous forme de camphocarbonate ; mais peu à peu la rétention du bismuth par les différents tissus se manifeste tandis que se continue le cycle des injections et les sommets deviennent de moins en moins élevés, au point que la 5^e injection pourtant d'un volume double de celui des injections précédentes (20 mgr.) n'amène qu'une excrétion de 6 mgr. 5 de métal.

c) *Injectiions intra-musculaires et intra-veineuses simultanées.*

Un malade d'Engelhardt [20] reçoit à la fois du Bi-Yatren A dans les veines et du Bi-Yatren B dans les muscles de la fesse, l'élimination consécutive à l'emploi de ces deux produits utilisés séparément ayant déjà été étudiée par le même auteur.

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH APRÈS INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES RÉPÉTÉES, CHEZ L'HOMME

(LES QUANTITÉS INJECTÉES ET ÉLIMINÉES
NE SONT PAS RAMENÉES AU KGR.)

Produit injecté	Mg. Bi par injection	Mg. Bi par série	Nombre total d'inject.	Mx. de Bi éliminé en 24 h.	Auteur
<i>A. — Corps en solution dans l'eau.</i>					
Tartrate de Bi, Na	22	44	2	2,7	Hanzlik, Mehrtens
	22	66	3	2,5	—
	22	208	9	5,1	—
	22	308	14	6,6	—
	22	520	24	8,5	—
<i>B. — Corps injectés sous forme de suspensions.</i>					
Bi-métal dans l'eau glucosée	150	300	2	0,86	Hanzlik, Mehrtens
	150	300	2	0,55	—
	150	600	4	5,6	—
	150	600	4	11,0	—
	150	600	4	2,6	—
	150	1.050	7	2,4	—
	150	1.200	8	23,6	—
	150	2.100	14	15,0	—
Tartrate de Bi et K	56	112	2	2,4	—
	56	168	3	3,6	—
Salicylate de Bi	78	312	4	1,3	—
	78	312	4	4,5	—
Bi-métal	200	2.400	12	9,0	Engelhardt
Bi-colloïdal	10	110	11	5,8	—
Bismogenol		1.000		9,0	—
Bi-Yatren B	35-70			9,0	—
Spirobismol	70	840.	12	17,6	—
<i>C. — Corps dissous dans l'huile.</i>					
Campho- carbonate				2,6	—
			14	5	—
			14	4,6	—

La quantité totale de bismuth injectée au malade fut de 1 gr. (415 mgr. par voie intra-veineuse, 585 mgr. par voie intra-musculaire) dans l'espace de 48 jours. Les injections intra-veineuses étaient pratiquées à raison de 3 par semaine, et les injections intra-musculaires aux mêmes époques.

Trente-cinq jours après le début du traitement, alors que le malade avait reçu déjà 12 injections de chaque espèce l'élimination atteignit brusquement la dose considérable de 22 mgr. 4.

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH APRÈS INJECTIONS INTRAVEINEUSES CHEZ L'HOMME

(LES QUANTITÉS INJECTÉES ET EXCRÉTÉES NE SONT PAS RAMENÉES
AU KGR.)

Produit injecté	Mg. de Bi par injection	Mg.-Bi par série	Nombre total d'injections	Mx. de Bi éliminé en 24 heures	Auteurs
A. — <i>Injection unique.</i>					Sei Engelhardt
T Bi-Na	10,6	10,6	1	0,864	
Bi-Yatren A	10	10	1	2,5	
B. — <i>Injections répétées.</i>					—
id.	10	20	2	9,0	
C. — <i>Injections intraveineuses et intramusculaires simultanées.</i>					—
Bi-Yatren A et B		1.000 (1)		22,4	

1. 415 mg de Bi en I. V. ; 584 mg. en I. M.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches personnelles.

DISPOSITION DES EXPÉRIENCES.

L'étude de l'élimination urinaire du bismuth chez l'homme se heurte en pratique à de nombreuses difficultés : la nécessité d'immobiliser les sujets si l'on veut obtenir une récolte intégrale des urines ; l'importance du volume des liquides à traiter ; mais surtout l'absence de signification des doses que l'on peut injecter sont les principaux facteurs qui nous ont détourné de ces recherches.

Avec l'animal au contraire, les analyses peuvent porter facilement sur la totalité des urines de 24 heures, que l'on peut recueillir sans ennui ; plus encore les doses que l'on peut injecter ont une signification nette du fait de leur situation par rapport à la dose toxique du même produit et les termes de « dose considérable » et « dose faible » prennent un sens défini.

Nous avons fait porter notre étude sur l'urine d'un animal couramment utilisé, de surveillance aisée : le cobaye. Nos animaux étaient placés pour l'expérience individuellement dans des cloches à vide retournées, les urines s'écoulant dans un bocal gradué par l'ajutage fermé par un morceau de gaze. Ce filtre était destiné à retenir les crottes et les débris d'aliments, il ne risquait pas par sa nature de céder à l'urine des substances étran-

gères, comme peuvent le faire les tamis et grillages en métaux divers généralement employés à cet usage.

Nos animaux étaient nourris exclusivement de feuilles de laitue fournies au fur et à mesure ; une telle alimentation est très prisée de tous les cobayes qui se fatiguent au contraire assez rapidement des autres aliments donnés en régime trop uniforme. Elle suffit absolument à les maintenir en excellent état de vie comme nous nous en étions assuré au préalable et ne provoque comme conséquence qu'une abondante diurèse. Elle réduit au minimum les débris qui pourraient retenir par imprégnation un peu d'urine.

Cependant il est certain que le manque de liberté, l'impossibilité de se faire une litière, et même l'ennui ont fait sentir en quelques cas leur influence sur l'état général de nos animaux. Bien que considéré généralement comme dépourvu d'intelligence et d'affectivité, le cobaye, tout au moins pour les petites races qui nous ont servi pour nos recherches, manifeste une vive activité et une sociabilité extrême. L'isolement et l'inconfort de la position auraient certainement suffi pour amener chez quelques-uns de nos sujets perte d'appétit et amaigrissement, comme nous l'avons constaté chez l'un de nos témoins n'ayant reçu aucune injection bismuthique, si bien que nous ne ferons pas état de ces seuls symptômes comme signes d'intoxication.

Chacun de nos animaux ne reçut qu'une injection de produit bismuthique. L'injection était poussée dans la masse des muscles dorsolombaires en une seule fois. Un court massage de la région suffisait ensuite à déplacer les différents plans du trajet suivi par l'aiguille et empêchait tout reflux de liquide.

TRAITEMENT DES URINES.

L'urine était recueillie chaque jour à la même heure, et immédiatement additionnée de quelques gouttes d'acide nitrique, le récipient où elle s'était collectée étant rincé avec quelques gouttes du même acide afin de dissoudre le dépôt adhérent aux parois.

La destruction de la matière organique était faite au moyen du mélange sulfo-nitrique suivant la technique indiquée par Vaur [57]. Le résidu acide provenant de cette destruction, coloré en jaune pâle par les sels de fer et réduit à quelques centimètres cubes, était repris, une fois refroidi, par 20 à 30 cmc. d'eau distillée. La solution filtrée était neutralisée par l'ammoniaque, puis acidifiée à nouveau par quelques gouttes d'HCl à 50 % : cette solution chaude était traitée par un courant lent d'hydrogène sulfuré pendant une demi-heure environ, puis abandonnée au repos penant une douzaine d'heures. Le précipité était alors recueilli sur un filtre sans cendres, lavé avec de l'eau chargée d'H₂S et redissous dans l'acide nitrique à 50 % chaud. Le filtre, desséché, était lui-même calciné et ses cendres reprises par quelques gouttes d'acide nitrique qui étaient jointes à la solution précédente. Cette solution était évaporée au bain-marie et le résidu calciné, afin de transformer la plus grande partie du fer qui avait pu être entraîné en oxyde insoluble. Le résidu contenant le bismuth, transformé lui-même en oxyde de couleur jaune formant au fond de la capsule une mince pellicule souvent reconnaissable, était enfin repris par l'acide nitrique à 10 % ; on filtrait la solution obtenue sur un petit filtre sans plis, qui était lavé avec quelques gouttes du même acide et la liqueur obtenue était complétée exactement à 10 cmc. avec la même solution nitrique. C'est cette li-

queur qui servait finalement à effectuer les réactions spécifiques du bismuth et le dosage.

Lorsqu'on s'attendait à trouver des doses de bismuth inférieures à 0 mgr. 100 (la coloration plus ou moins nette au moment du traitement par l'hydrogène sulfuré donnant pour cette évaluation une première approximation), la dissolution du résidu n'était faite qu'avec 1 cmc. d'acide nitrique à 10 % et la liqueur filtrée était complétée avec de l'eau distillée à 2 cmc. exactement : c'est sur cette quantité que se faisaient les réactions du bismuth et le dosage. Il était cependant toujours possible, lorsqu'on ne s'attendait pas à trouver seulement de si minimes valeurs et que la recherche sur 10 cmc. s'était montrée négative ou que la quantité de bismuth apparaissait trop faible pour être dosée sur un tel volume, d'évaporer la première solution, de chasser le réactif par par calcination prudente et de reprendre à nouveau le résidu par 1 cmc. d'acide à 10 % comme ci-dessus. En réalité cette solution finale renfermait encore, outre le bismuth cherché des traces de fer et le cuivre de l'urine, qui provient en majeure partie des appareils de combustion, précipité et redissous dans les mêmes conditions. L'emploi d'un réactif spécifique nous dispensait cependant de pousser plus avant la séparation des métaux, réduisant d'autant les manipulations et par suite les causes d'erreur.

Toutefois des précautions qu'il nous faut préciser avaient dû être prises pour que la constatation d'une réaction positive eût un sens défini.

CAUSES D'ERREUR. PRÉCAUTIONS PRÉLIMINAIRES.

Girard et Fourneau [26] ayant effectué à l'aide d'un réactif extrêmement sensible la recherche du bismuth dans des organes d'animaux mettent en garde contre

l'existence de traces de ce métal dans les acides couramment employés pour la destruction des matières organiques et indiquent la nécessité d'employer des acides purifiés.

Nous étant servi nous-même d'un réactif du même ordre de sensibilité et en même temps particulièrement spécifique, nous avons pu également constater la présence de quantités notables de bismuth dans les acides nitrique et sulfurique ordinaires. Par contre la recherche s'est montrée négative avec les acides sulfurique et azotique purifiés suivant les méthodes de Gabriel Bertrand : ce sont ces acides que nous avons utilisés pour nos recherches.

Nous mentionnerons de plus que les capsules de porcelaine que nous avons employées étaient neuves, c'est-à-dire n'avaient jamais servi antérieurement à des recherches ou à des dosages de bismuth par la méthode pondérale, le métal s'incorporant au-dessus du rouge sombre aux capsules sous forme de silicate et étant cédé ensuite peu à peu aux liqueurs acides.

RÉACTIONS UTILISÉES POUR LA RECHERCHE DU BISMUTH.

Les réactions utilisées pour la recherche et le dosage du bismuth sont multiples et basées sur les principes les plus divers. Nous avons recueilli sur les procédés spéciaux d'identification de faibles quantités de bismuth dans l'urine et les humeurs plus de trente mémoires, sans préjudice des articles généraux sur ce sujet ; nous nous garderons d'analyser tous ces travaux (1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 35, 36, 37, 39 *a*, 41 *a*, 42, 50, 52, 53 *a*, 53 *b*, 54).

Aussi bien, certaines méthodes nécessitent-elles des conditions qui les rendent difficilement applicables : telles les méthodes gravimétriques et électrolytiques qui ne peuvent

servir qu'à des déterminations de quantités de métal importantes ou exigent l'emploi d'un appareillage spécial lorsqu'on se trouve en présence des faibles quantités couramment constatées dans l'étude des liquides biologiques ; telle encore la méthode radiométrique utilisée par Christiansen, Hevesy et Lomholt qui nécessite l'emploi d'une quantité relativement importante de radium E.

Par contre les réactions colorimétriques ou de précipitation sont d'application généralement aisée et plus couramment utilisées.

Au cours d'essais préliminaires, nous en avons employé un certain nombre ; elles ne se sont pas montrées à la pratique sans inconvénients, le plus grave étant généralement leur manque de spécificité.

Un certain nombre d'expérimentateurs se contentent de faire passer dans la solution acide provenant de la destruction des matières organiques un courant d'hydrogène sulfuré ; le précipité est stabilisé par la gélatine et le dosage du bismuth est fait par comparaison de l'opacité avec des suspensions dont le titre est connu. Cependant le bismuth n'est pas le seul métal à précipiter dans de pareilles conditions : le cuivre, présent dans tous les tissus et liquides organiques donne dans la même opération un sulfure de même aspect que le sulfure de bismuth ; plus encore le précipité, même en milieu acide, entraîne des quantités de fer suffisantes pour troubler grandement la recherche et le dosage.

Même reproche pour la recherche du bismuth par le développement d'une coloration jaune en présence d'iodure de potassium, réaction utilisée par de nombreux auteurs. La simple dissociation de l'iodure donne cette même coloration et il suffit de la présence de vapeurs nitreuses ou de traces de sels ferriques pour la produire : or d'une part la réaction de recherche du bismuth se fait presque toujours en milieu nitrique, d'autre part il est impossible sans opérations

supplémentaires d'éliminer complètement le fer, toutes conditions réunies pour fausser la réaction.

La réaction au chlorure stanneux n'est guère plus spécifique, un précipité d'apparence voisine à celui que donnent les sels de bismuth se produisant lorsqu'on se trouve en présence de quantités même minimales de fer ou de cuivre. La réaction n'a d'ailleurs qu'une sensibilité de 1 p. 100.000.

Une modification à ce procédé décrite par Feigl et Krumholz [22] donne une toute autre signification à l'apparition d'un précipité noir avec le stannate de soude. Si l'on ajoute en effet un sel de plomb dans le milieu précédent, le sel de plomb est réduit peu à peu, la réaction devenant instantanée en présence de traces de bismuth : une concentration de 1 p. 50.000.000 en bismuth suffit pour « induire » la réduction, mais la marge d'application est restreinte et le fait qu'en dehors de cette marge on retombe sans qu'on puisse s'en rendre compte facilement dans la réaction classique au stannate de soude enlève à ce procédé son intérêt pratique.

La formation de complexes insolubles de couleur rouge orangé dans les solutions bismuthiques en présence de certains alcaloïdes et d'iodure de potassium a été utilisée suivant des modalités diverses pour la recherche et le dosage du bismuth. Cette réaction fut décrite pour la première fois par Léger [37] qui recommanda comme alcaloïde la cinchonine.

Aubry [1] remplace la cinchonine par la quinine d'emploi plus courant : c'est le réactif préparé suivant cette modification qui est le plus souvent utilisé pour la recherche du bismuth. La réaction est particulièrement sensible puisqu'elle se produit encore dans des solutions renfermant 1 p. 500.000 de métal, cependant ses inconvénients, maintes fois signalés, ont incité Sazerac et Pouzergues à entreprendre une étude comparative des différents alcaloïdes

donnant des complexes du même ordre et à adopter une modification du réactif.

Le principal inconvénient de la réaction réside dans le fait que les sels ferriques donnent avec la cinchonine aussi bien qu'avec la quinine et même aux faibles concentrations des précipités pouvant être confondus par leur aspect macroscopique avec ceux que l'on obtient en présence de bismuth. D'ailleurs la constitution amorphe des iodures doubles de bismuth et de quinine ou de cinchonine ne permet pas non plus de les caractériser par l'examen microscopique.

Girard et Fourneau [26] avaient déjà indiqué une modification particulièrement heureuse de la réaction. Par l'emploi d'un alcaloïde de synthèse : l'hydrate de cétylammonium en présence d'iodure de potassium, ils obtiennent la formation d'un composé soluble dans le benzène et communiquant au dissolvant une coloration caractéristique. La réaction est extrêmement sensible puisque la coloration apparaît déjà pour un microgramme de bismuth. Le fer, susceptible de troubler la recherche, est éliminé au moyen d'une solution saturée de formiate de soude additionnée d'acide formique et de sulfite de soude en proportions déterminées.

Pour notre part nous avons fixé notre choix sur l'ortho-oxyquinoléine, produit d'usage assez courant, qui donne un iodure double en présence d'iodure de potassium et de bismuth.

La quinoléine en présence d'iodure de potassium avait déjà été utilisée par Konrenmann [32] pour la recherche microchimique du bismuth. La réaction devant se faire sur la lame porte-objet du microscope ne semble permettre que des recherches d'ordre qualitatif.

L'ortho-oxyquinoléine elle-même a servi à Berg [5] pour la précipitation et le dosage du bismuth ; il se forme dans des conditions strictement déterminées un oxyquinoléinate de bismuth permettant ultérieurement un dosage

pondéral, la réaction exigeant un titre supérieur à 1 p. 300.000 et se produisant d'ailleurs avec un grand nombre d'autres métaux.

En présence d'iodure de potassium, la sensibilité et la spécificité sont au contraire très grandes.

Les caractéristiques de la réaction ont été précédemment exposées [46 b] les données suivantes étant extraites de ce travail :

En ce qui concerne la sensibilité de la réaction vis-à-vis du bismuth nous avons observé avec les solutions de ce métal de titre égal ou supérieur au 1/100.000, la formation immédiate d'un précipité floconneux de couleur orangée qui se rassemble rapidement, alors que, pour la même concentration en bismuth, les précipités obtenus avec la cinchonine ou la quinine restent plusieurs heures en suspension avant de donner un agglomérat d'aspect pulvérulent. Pour les solutions bismuthiques de titre inférieur à 1/100.000^e, on obtient plus ou moins rapidement une coloration orangée, suivie de l'apparition de flocons qui se déposent au fond du tube, tandis que la coloration provoquée dans ces mêmes conditions par leurs deux autres alcaloïdes se résout au bout de 24 heures seulement en un mince dépôt pulvérulent sur les parois du récipient. Les précipités obtenus avec l'oxyquinoléine sont encore extrêmement nets jusqu'à la teneur en bismuth équivalente au 1/500.000^e. Toutefois la formation de ces précipités devient de plus en plus lente à mesure que diminue la concentration de la liqueur en métal. C'est ainsi que, à la dose de 1/200.000^e la coloration apparaît en quelques secondes et les flocons se forment au bout de 10 minutes environ. Pour une teneur en bismuth de 1/500.000^e, on n'observe pas de coloration rapide, mais après un délai de 4 heures environ, on obtient au fond du tube un précipité très net. Il est même possible de retrouver le bismuth à la concentration de 1/100.000^e en examinant après plusieurs jours quelques gouttes du

liquide prélevé au fond du tube dans lequel on trouve un léger précipité jaune orangé, à l'examen microscopique.

Les précipités obtenus examinés au microscope, renferment en général des cristaux caractéristiques. Ces cristaux présentent une coloration rouge orangé et sont constitués par des faisceaux de petits prismes groupés autour d'un même centre. Toutefois cette forme unique ne se présente guère que pour les faibles concentrations en bismuth de titre inférieur à 1/100.000^e. Dans les solutions de titre supérieur, ces cristaux sont inclus dans une partie de précipité constituée par une masse amorphe ou des filaments de couleur rouge orangé. Mais il est facile d'obtenir, pour des concentrations plus fortes en bismuth la forme cristalline, à condition d'opérer avec une solution bismuthique dont le titre en acide nitrique n'est pas supérieur à 1 %, pour éviter la formation de cristaux aberrants. A cet effet, il suffit de chauffer une trace du précipité en suspension dans l'eau-mère dont il provient. On place sur une lame de verre quelques gouttes du mélange et on recouvre avec une lamelle de façon à ce que le liquide déborde un peu de chaque côté de celle-ci. On chauffe sur veilleuse jusqu'à légère ébullition et on s'arrête lorsque le précipité a presque complètement disparu par dissolution. Il faut prendre soin de ne jamais laisser évaporer le liquide complètement et ajouter quelques gouttes d'eau-mère si l'évaporation paraît trop avancée. On laisse refroidir et on examine au microscope. Cette réaction microscopique peut être également réalisée dans l'effilure d'une pipette.

Lorsque les cristaux ont séjourné dans leur eau-mère, ils peuvent présenter des formes arachnoïdes, constituées par des filaments flexueux issus d'un même centre. Toutes ces formes de cristaux se différencient facilement de celles que peut donner le fer en présence d'ortho-oxyquinoléine et d'iodure de potassium qui se présentent sous l'aspect de tables prismatiques de couleur brune.

En présence de sels de peroxyde de fer, le réactif donne, pour les faibles concentrations en métal qui se trouvent réalisées dans la pratique des analyses biologiques, des réactions nettement différentes de celles du bismuth. En effet les solutions ferriques de titre inférieur à $1/2.000^e$ donnent immédiatement avec le réactif une coloration verte qui peut persister jusqu'à la dilution de $1/500.000^e$. Cette coloration n'est suivie que lentement de la formation d'un précipité vert sale ou brun dont l'apparition est d'autant plus tardive que la concentration est plus faible (10 minutes environ pour la concentration de $1/2.000^e$). Les solutions ferriques trop concentrées, de titre voisin de $1/1.000^e$, donnent une coloration jaune immédiate puis un précipité marron après 5 minutes environ. Avec la quinine, on obtient, dans les mêmes conditions, et tout au moins jusqu'à la concentration de $1/50.000^e$ en fer, un précipité ou un trouble analogues à ceux que donne le bismuth, ce précipité étant immédiat jusqu'à la concentration de $1/10.000^e$.

L'emploi de l'ortho-oxyquinoléine nous semble donc préférable pour la recherche du bismuth, surtout lorsqu'on examine des liquides susceptibles de renfermer du fer, et ce cas se présente couramment dans l'examen des urines renfermant du bismuth.

Pour la recherche du bismuth, nous avons utilisé de l'ortho-oxyquinoléine en solution aqueuse à 2 % ; la dissolution de l'alcaloïde étant obtenue par addition de quelques gouttes d'acide nitrique ou sulfurique. Au moment de l'emploi cette solution est mélangée avec un égal volume d'une solution d'iodure de potassium à 4 % et le réactif ainsi obtenu est versé dans la solution bismuthique. Il convient d'en ajouter un léger excès pour assurer la réaction.

DOSAGE DU BISMUTH.

La méthode analytique précédente, en dehors de sa sensibilité et de sa spécificité, présente l'avantage de pouvoir se transformer facilement en méthode de dosage du bismuth : Sazerac et Pouzergues en effet ont constaté [46 c] que le complexe d'iodure et d'ortho-oxyquinoléine obtenu est très soluble dans l'acétone, ce qui permet l'évacuation colorimétrique dans les conditions réalisées par la méthode de Laporte [36] avec cette seule différence que la quinine est remplacée par l'ortho-oxyquinoléine. Cette méthode de dosage donne des résultats satisfaisants pour des doses de bismuth égales ou supérieures au dixième de milligramme.

Pour les doses inférieures au dixième de milligramme, la teinte obtenue par dissolution du précipité dans l'acétone ne permet plus un dosage suffisamment rigoureux. Cependant dans ce cas il est encore possible d'évaluer assez exactement par colorimétrie la quantité de bismuth en dissolvant le complexe dans un mélange formé de 2 volumes d'acétone pour un d'acétate d'amyle, ou mieux en le dissolvant dans la cyclohexanone.

On opère dans de petits tubes à essais de 0 cm. 5 environ de diamètre, sur 2 cmc. de liquide à examiner auxquels on ajoute 0 cmc. 2 de réactif et 1 cmc. 5 de dissolvant. On agite fortement et on laisse reposer. Le dissolvant forme à la surface du liquide un anneau plus ou moins coloré en rouge orangé ou rouge violacé suivant la quantité de bismuth contenue dans le milieu. En constituant ainsi une gamme de teintes témoins renfermant des doses connues de métal, on arrive, par comparaison colorimétrique, à estimer des quantités de bismuth comprises entre 2 et 100 microgrammes. Toutefois par suite du chevauchement des teintes obtenues, on ne peut guère évaluer que les propor-

tions suivantes de Bi en microgrammes : 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100.

Nous avons même pu déceler un millième de milligramme de bismuth en opérant dans des flacons rectangulaires de forme aplatie et en examinant le liquide suivant la plus grande épaisseur, ainsi que l'avaient fait Girard et Fourneau pour la recherche de bismuth par l'iodure de cétylamine.

Par ces méthodes, dissolution du précipité dans l'acétone et dosage au colorimètre de Duboscq ou repérage par rapport à une gamme colorée, nous avons pu dans tous les cas estimer les quantités de bismuth présentes dans l'urine de nos animaux, quantités comprises entre 2 mgr. 050 et 0 mgr. 002. Cependant il est certain que l'emploi des méthodes colorimétriques, dont presque tous les auteurs ont usé d'ailleurs sous des modalités diverses, ne permet pas d'espérer une précision absolue dans l'énoncé des résultats. Laporte indique comme marge d'erreur imputable à sa méthode des chiffres de 2 à 3 %. Un certain nombre de dosages préliminaires que nous avons pratiqués sur des urines additionnées de quantités connues de bismuth nous laissent supposer un coefficient d'erreur de 5 à 10 % pour les méthodes que nous venons de décrire, la précision obtenue en définitive étant encore suffisante pour des recherches de cet ordre.

RÉSULTATS.

1^o Elimination urinaire du bismuth après injection intra-musculaire d'un composé dissous dans l'eau.

Nous avons employé comme type de cette classe le tartrobismuthate de sodium en solution à 2 % dans l'eau distillée. Ce produit renfermait 50 % de son poids de bismuth, chaque centimètre cube de la solution représentait donc 10 mgr. de métal.

La dose mortelle de ce corps en injection intra-musculaire est pour le cobaye très proche de 100 mgr. par kilo, soit 50 mgr. en bismuth.

Cinq cobayes ont reçu des doses supérieures à cette valeur, soit respectivement en bismuth par kilo :

A-1.....	80 mgr.
A-3.....	72 —
A-2.....	68 —
A-4.....	56 —
A-5.....	54 —

Tous ces animaux sont morts assez rapidement, soit respectivement au bout de 7 jours, 4 jours, 3 jours, 2 jours et 4 jours.

Chez tous on constate le même rythme d'élimination : dans les 24 heures qui suivent l'injection, il y a une forte élimination de bismuth ; puis dès le lendemain, le bismuth urinaire diminue, et il y en a de moins en moins les jours suivants, comme si le filtre rénal avait été brusquement bloqué par la trop forte arrivée du métal.

Les quantités maxima éliminées sont respectivement de :

1,00 mgr.	pour A-1,	soit si l'on rapporte au kgr.	2,00 mgr.
2,04 —	— A-3	—	4,24 —
1,16 —	— A-2	—	2,46 —
1,27 —	— A-4	—	2,40 —
1,65 —	— A-5	—	2,76 —

Le volume des urines pendant le même laps de temps n'a été noté que pour A-4 et A-5, il est de 52 cmc. pour le premier de ces animaux, de 36 cmc. pour le 2^e c'est-à-dire peu élevé, il se maintient à ce niveau les jours suivants ou baisse même progressivement jusqu'à la mort.

Un cobaye (A-6) reçut une dose de tartrobismuthate voisine de la dose maximum tolérée (47 mgr. de métal par kilo) : il mourut le 13^e jour après avoir présenté dans les

derniers jours une diarrhée intense. Sa courbe d'élimination est toute différente des courbes précédentes, n'atteignant jamais, même rapportée au kilo 0 mgr. 6 : débutant à un niveau très bas, elle monte par oscillations jusqu'à 0 mgr. 573, maximum qu'elle atteint le 4^e jour, se maintient à ce taux pendant 48 heures, puis redescend en oscillant : les valeurs journalières sont donc très différentes des valeurs précédemment rencontrées, cependant le refus absolu de nourriture pendant les derniers jours, ainsi que la diarrhée intense témoignent d'une intoxication progressive par le bismuth.

Trois cobayes enfin reçoivent des doses non toxiques de tartrobismuthate, soit en bismuth par kilo d'animal :

A-7.....	45 mgr.
A-8.....	46 —
A-9.....	40 —

Ces doses, notamment les deux premières sont encore très proches de la dose maximum tolérée, néanmoins les trois cobayes de cette série ont survécu et l'élimination a été suivie respectivement pendant 36 jours, 33 jours et 19 jours.

Chez les deux premiers de ces animaux, l'élimination est dès le premier jour assez élevée, puis elle tombe brusquement le lendemain de moitié et présente pendant quelques jours un rythme différent : chez le premier cobaye, elle continue à baisser jusqu'au 5^e jour après l'injection, puis se relève et atteint au 10^e jour son taux maximum, supérieur au taux initial : 1 mgr. 075 (soit 1,214 au kilo) ; elle diminue ensuite progressivement, mais est encore appréciable jusqu'au 36^e jour, moment où l'on arrête l'expérience.

Chez le 2^e cobaye, l'élimination se relève brusquement dès le 3^e jour, atteint alors un maximum avec 2 mgr. 050, tandis que se produit une abondante polyurie, le taux des

urines passant dans le même moment de 58 cmc. à 180 cmc. Le bismuth urinaire descend ensuite ne se relevant brusquement qu'au 7^e jour pour décroître enfin progressivement dans les semaines suivantes.

Chez le 3^e cobaye de cette série, le rythme est en gros de même ordre, seule la hauteur de la courbe diffère : pendant les 7 jours qui suivent l'injection, l'élimination est de moins en moins active puis elle se redresse quelque peu à la fin de la première semaine, pour redevenir ensuite progressivement décroissante. A son maximum elle n'atteint que 0 mgr. 431, soit 0 mgr. 862 par kilo, soit deux fois moins que dans les deux expériences précédentes (V. *tableaux p. 63 à 67*).

*2^o Elimination après infection intramusculaire
unique d'un corps utilisé sous forme de suspension.*

Nous avons employé comme exemple de cette classe de produits le bismuth-élément en suspension glucosée isotonique. Ce bismuth avait été préparé par nous-même par réduction du tartrobismuthate de sodium par le glucose, se présentant ainsi à l'état de division extrême.

Trois cobayes nous ont servi pour cette série : ils ont reçu respectivement :

60 mgr. de métal pour B-1 soit 100 mgr. par kilo d'animal
88 mgr. de métal pour B-2 soit 100 mgr. par kilo d'animal
130 mgr. de métal pour B-3 soit 150 mgr. par kilo d'animal

ces chiffres n'étant toutefois qu'approximatifs, étant donnée la difficulté de prélever et d'injecter en totalité un produit aussi dense que le bismuth en suspension dans l'eau.

Hopkins [30] ayant injecté à un certain nombre de lapins du bismuth-élément à des doses échelonnées de 100 à 1.000 mgr. par kilo indique que la dose maximum tolérée est de l'ordre de 400 mgr. de métal par kilo. Il faut

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ LE COBAYE
APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE
DE TARTRATE DE BISMUTH ET DE SODIUM

Jour	Mg. de Bi excrétés par 24 heures	Mg. de Bi par kgr. et par 24 heures	Observations
1° COBAYE A-1 : Poids 500 gr. injection de 4 cmc. de solution à 2 % de tartrate (soit 160 mg. de tartrate par kgr. : 80 mg. de bismuth).			
0	—	—	injection
1	1,00	2,000	
2	0,350	0,700	
3	0,188	0,376	
4	0,360	0,720	
5	0,460	0,920	mort
6	0,450	0,900	
7	0,488	0,976	
2° COBAYE A-2 : Poids 470 gr. injection de 3 cmc. 2 de solution à 2 % de tartrate (soit 136 mg. de tartrate par kgr. : 68 mg. de bismuth).			
0	—	—	injection
1	1,160	2,460	
2	0,485	1,030	mort
3	0,046	0,100	
3° COBAYE A-3 : Poids 480 gr. injection de 3 cc. 5 de solution à 2 % de tartrate (soit 144 mg. de tartrate par kgr. : 72 mg. de bismuth).			
0	—	—	injection
1	2,040	4,240	
2	0,520	1,080	mort
3	—	—	
4	—	—	

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ LE COBAYE
APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE
DE TARTRATE DE BISMUTH ET DE SODIUM (suite).

Jour	Volume d'urine	Mg. de Bi excrétés par 24 h.	Mg. de Bi par kgr. et par 24 h.	Observations
4° COBAYE A-4 : Poids 530 gr. : injection de 3 cmc. de solution de tartrate à 2 % (soit par kgr. 112 mg. de tartrate = 56 mg. de Bi).				
	cmc.			
0	—	—	—	injection
1	52	1,270	2,400	mort
2	56	0,200	0,370	
5° COBAYE A-5 : poids 550 gr. : injection de 3 cmc. de solution de tartrate à 2 % (soit au kgr. 108 mg. de tartrate = 54 mg. de Bi).				
0	—	—	—	injection
1	36	1,650	2,763	mort
2	18	0,420	0,764	
3	15	0,360	0,655	
4	14	0,340	0,619	
6° COBAYE A-6 : Poids 630 gr. : injection de 3 cmc. de solution de tartrate à 2 % (soit au kgr. 94 mg. de tartrate = 47 mg. de Bi).				
0	—	—	—	injection
1	80	0,020	0,032	mange très peu
2	50	0,100	0,160	
3	32	0,005	0,008	id.
4	52	0,040	0,064	
5	95	0,358	0,573	mort avec diarrhée intense
6	130	0,336	0,537	
7	140	0,040	0,064	
8	150	0,005	0,008	
9	140	0,106	0,169	
10	150	0,060	0,096	
11	115	0,090	0,144	
12	95	0,100	0,160	
13	45	0,050	0,080	

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ LE COBAYE
APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE
DE TARTRATE DE BISMUTH ET DE SODIUM (*suite*).

Jour	Volume d'urine	Mg de Bi excrétés par 24 h.	Mg de Bi par kgr. et par 24 h.	Observations
7 ^e COBAYE A-7 : poids : 880 gr. injection de 4 cmc. de solution de tartrate à 2 % (soit 90 mg. de tartrate par kgr. = 45 mg. de Bi).				
	cmc.			
0	—	—	—	injection
1	48	0,925	1,045	
2	98	0,545	0,615	
3	78	0,200	0,226	
4	60	0,329	0,372	
5	55	0,074	0,080	
6	82	0,634	0,716	
7	120	0,770	0,870	
8	80	0,717	0,810	
9	120	0,706	0,798	
10	80	1,075	1,214	
11	120	0,625	0,706	
12	50	0,831	0,939	
13	80	0,548	0,619	
14	80	0,424	0,480	
15	150	0,450	0,508	
16	110	0,543	0,613	
17	120	0,270	0,305	
18	—	—	—	
19	—	—	—	
20	60	0,237	0,269	
(21-22)	—	—	—	
23	35	—	0,056	animal en bon état, survie
24	—	0,050	—	
25	—	—	—	
26	55	—	0,226	
27	—	0,200	—	
28	—	—	—	
29	50	0,200	0,226	
—	—	—	—	
36	18	0,075	0,085	

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ LE COBAYE
APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE
DE TARTRATE DE BISMUTH ET DE SODIUM (*suite*).

Jour	Volume d'urine	Mg. de Bi excrétés par 24 h.	Mg. de Bi par 24 h. et par kgr.	Observations
8° COBAYE A-8 : poids 770 gr. injection de 3 cmc. 5 de solution de tartrate à 2 % (soit au kgr. 92 mg. de tartrate = 46 mg. de Bi.)				
	cmc.			
0	—	—	—	injection
1	58	1,400	1,820	
2	75	0,712	0,925	
3	180	2,050	2,665	
4	130	1,800	2,340	
5	90	0,612	0,795	
6	130	1,370	1,781	
7	75	1,900	2,470	
8	100	—	—	
9	50	1,200	1,360	
10	80	0,430	0,559	
11	90	0,660	0,708	
12	110	0,370	0,481	
13	110	0,630	0,819	
14	110	0,230	0,300	
15	—	—	—	
16	—	—	—	
17	45	0,240	0,312	
18	—	—	—	
19	—	—	—	
20	27	0,330	0,429	
21	—	—	—	
22	—	—	—	
23	55	0,302	0,389	
24	—	—	—	
25	—	—	—	
26	50	0,070	0,091	
—	—	—	—	
33	20	0,070	0,091	animal bon état, mange bien

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ LE COBAYE
APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE
DE TARTRATE DE BISMUTH ET DE SODIUM (*suite*).

Jour	Volume d'urine	Mg. de Bi excrétés par 24 h.	Mg. de Bi par 24 h. et par kgr.	Observations
9 ^e COBAYE A-9 : poids 500 gr. injection de 2 cmc. de solution de tartrate à 2 % (soit 80 mg. par kgr. en tartrate = 40 mg. de Bi par kgr.).				
0	cmc.	—	—	injection
1	80	0,318	0,636	
2	115	0,400	0,800	
3	150	0,431	0,862	
4	145	0,090	0,180	diarrhée mange peu
5	80	0,050	0,100	
6	175	0,030	0,060	
7	150	0,020	0,040	
8	145	0,227	0,454	
9	140	0,328	0,656	
10	135	0,247	0,494	
11	150	0,230	0,460	
12	84	0,070	0,140	
13	52	0,100	0,200	
14	—	—	—	cobaye très amaigri poids = 400 gr., survie
15	—	—	—	
16	100	0,080	0,160	
—	—	—	—	
19	75	0,020	0,040	

cependant noter si l'on s'en rapporte à ses observations que la dose supportée est susceptible de variations considérables puisque deux lapins ont survécu à des doses bien plus élevées telles que 500 et 700 mgr. par kilo.

Léonard [39 d] a injecté, chez le lapin également, des suspensions de bismuth-élément ajoutant à ses observations le complément de l'examen histologique : dans ces conditions, il indique que des doses bien inférieures à celles

données par Hopkins sont déjà toxiques, 85 mgr. suffisant à produire des lésions des reins aisément constatables.

Des 3 animaux que nous avons utilisés pour notre part, deux sont morts : l'un au bout de 13 jours, l'autre 17 jours après l'injection : ils avaient reçu chacun 100 mgr. de bismuth par kilo. Le 3^e par contre qui avait reçu 150 mgr. a survécu et nous avons suivi son élimination pendant 39 jours ; le destin de ces animaux témoigne de la variabilité extrême de la toxicité des suspensions de bismuth suivant les individus et les circonstances.

La hauteur de la courbe d'élimination reste chez ces 3 animaux, aussi bien chez ceux pour lesquels la dose fut toxique que chez celui qui survécut, à un niveau très inférieur à celui des courbes de la série précédente. Mais, fait digne de remarque, chez les animaux morts intoxiqués l'élimination est encore plus faible que chez le cobaye ayant supporté son injection.

Chez les deux premiers l'excrétion est tout à fait du même ordre : elle ne dépasse pas par 24 heures 0 mgr. 170 pour l'un (0 mgr. 283 par kilo), 0 mgr. 108 pour l'autre (0 mgr. 123 par kilo), les quantités restant la plupart du temps inférieures au dixième de milligramme par kilo.

Le cobaye qui survécut élimina au contraire jusqu'à 0 mgr. 867 en 24 heures (0 mgr. 997 au kilo), son excrétion ne descendant pendant 19 jours que très rarement au-dessous du dixième de milligramme et n'oscillant qu'ensuite autour de cette valeur pour moyenne.

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ LE COBAYE
APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE UNIQUE
DE BISMUTH-ÉLÉMENT EN SUSPENSION DANS L'EAU
GLUCOSÉE

Jour	Volume d'urine	mg. de Bi excrétés par 24 heur.	mg. de Bi par 24 h. et par kgr.	Observations
1 ^o COBAYE B-1 : poids 600 gr. : Injection de 60 mg. de bismuth, élément en suspension dans l'eau glucosée isotonique (100 mg. de Bi par kgr.).				
0	cmc.	—	—	injection
1	65	0,070	0,116	
2	130	0,070	0,116	
3	110	0,120	0,200	
4	75	0,080	0,133	
5	90	0,090	0,150	
6	25	0,020	0,033	diarrhée
7	45	0,050	0,033	
8	75	0,170	0,283	
9	110	0,150	0,250	
2 ^o COBAYE B-2 : poids 880 gr. : Injection de 88 mg. de bismuth, élément en suspension dans l'eau glucosée isotonique (100 mg. de Bi par kgr.).				
0	—	—	—	injection
1	58	0,040	0,045	
2	150	0,103	0,117	
3	120	0,092	0,104	
4	40	0,100	0,114	
5	140	0,080	0,091	
6	140	0,103	0,123	
7	150	0,050	0,057	
8	130	0,000	0,045	
9	180	0,000	0,068	
10	80	0,020	0,022	
11	50	0,030	0,034	
12	145	0,010	0,045	
13	142	0,000	0,045	
14	160	0,000	0,034	
15	145	0,070	0,079	
16	220	0,100	0,114	diarrhée intense
17	90	0,020	0,022	diarrhée mort

ELIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ LE COBAYE
APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE UNIQUE DE BISMUTH,
ÉLÉMENT EN SUSPENSION DANS L'EAU GLUCOSÉE (*suite*).

Jour	Volume d'urine	mg. de Bi excrétés par 24 heur.	mg. de Bi par 24 h. et par kgr.	Observations
3 ^e COBAYE B-3 poids : 870 gr. Injection de 130 mgr. de Bis- muth, élément en suspension dans l'eau glucosée (150 mg. de Bi par kgr.).				
0	cmc.	—	—	injection
1	110	0,040	0,046	
2	76	0,200	0,230	
3	140	0,250	0,287	
4	100	0,451	0,518	
5	60	0,270	0,310	
6	150	0,550	0,632	
7	142	0,867	0,997	
8	142	0,413	0,475	
9	148	0,300	0,345	
10	162	0,276	0,316	
11	80	0,314	0,361	
12	62	0,080	0,092	
13	125	0,312	0,358	
14	130	0,232	0,266	
15	130	0,060	0,069	
16	105	0,200	0,230	
17	180	0,300	0,345	diarrhée
18	145	0,050	0,057	
19	—	—	—	diarrhée
20	125	0,002	0,002	
21	160	0,316	0,363	
22	90	0,360	0,414	
—	—	—	—	
25	105	0,030	0,034	
—	—	—	—	
28	165	0,050	0,057	
—	—	—	—	
32	150	0,208	0,239	
—	—	—	—	
37	100	0,080	0,092	
—	—	—	—	
39	80	0,210	0,230	cobaye très amaigri (poids 570) survie

*3^o Elimination après injection intra-musculaire
unique d'un corps dissous dans l'huile.*

Nous avons utilisé comme type de cette catégorie de corps le camphocarbonate de bismuth. La solution que nous avons employée renfermait 50 mgr. de bismuth par centimètre cube.

Mulzer [43] qui le premier a entrepris l'étude de l'action des camphocarbonates de bismuth chez l'animal ne donne pas de chiffres de toxicité bien nets. « La dose toxique pour le lapin, dit-il, est pour une solution renfermant 50 mgr. de bismuth par centimètre cube de 70 mgr. Pour une teneur en bismuth de 140 mgr. par centimètre cube, la dose toxique devient 407 mgr. alors que 150 mgr. par kilo sont supportés sans réaction notable ».

Nous avons eu l'occasion de constater cette variabilité de la toxicité suivant les circonstances chez le cobaye : les 6 animaux que nous avons mis en expérience en effet sont morts après avoir reçu 60, 100, 200, 200, 200 et 250 mgr. de bismuth par kilo, alors que 3 autres cobayes, maintenus dans des conditions normales de vie ont parfaitement supporté des doses de camphocarbonate représentant 100, 200 et 300 mgr. de bismuth par kilo (1).

(1) A. Cobaye C-11, poids 510 gr. Le 7 juin 1932, injection de 1 cmc. de solution de camphocarbonate à 50 mgr. de Bi par centimètre cube, soit 100 mgr. de Bi par kilo ; mis au régime normal.

Le 20 juin, poids 440.

Le 6 juillet, poids 490.

En janvier 1933, encore en vie, excellent état général.

B. Cobaye C-12, poids 580 gr. Le 7 juin 1932, injection de 2 cmc. de la même solution, soit 200 mgr. de Bi par kilo ; mis au régime normal.

Le 13 juin, poids 545.

Le 24 juin, poids 610.

Le 6 juillet, poids 650. Sacrifié : autopsie, tous les organes sont normaux à l'examen macroscopique. Au point d'injection large dépôt jaune verdâtre, pas de réaction inflammatoire.

C. Cobaye-26, poids 560. Le 18 juin 1932, injection de 3 cmc.

L'amaigrissement très rapide, le refus de nourriture, mais plus encore la somnolence que nous avons constatés rapidement après l'injection chez nos animaux qui ont succombé témoignent nettement de l'intoxication.

Chez deux de ces cobayes, la courbe d'élimination atteint dès le premier jour son maximum, décroissant ensuite légèrement ; chez les autres, il faut attendre respectivement 3, 11, 3 et 5 jours pour que l'acmé soit atteint.

Les valeurs maxima sont :

0 mgr. 395 (0 mgr. 916 par kilo) pour C-1 ; 0 mgr. 629 (0 mgr. 258 par kilo) pour C-2 ; 0,816 (2 mgr. 040 par kilo) pour C-3 ; 0,976 (1 mgr. 952 par kilo) pour C4 ; 1,131 (2 mgr. 454 par kilo) pour C-6 ; 0 mgr. 984 (1,968 par kilo) pour C-5.

Pendant tout le temps de l'expérience, le volume urinaire resta fort restreint chez 5 de ces animaux ; quatre moururent en état d'anurie. Seul le cobaye qui reçut 100 mgr. de Bi par kilo vit son volume urinaire augmenter chaque fois que sa courbe d'élimination se releva mais si l'on tient compte du volume d'urine éliminé dès le premier jour, on constate que cette augmentation est somme toute peu importante sur le fond de l'élimination journalière.

de la même solution, soit 300 mgr. de Bi par kilo ; mis au régime normal.

Le 24 juin, poids 550.

Le 6 juillet, poids 635.

Le 19 janvier 1933, poids 950 ; cobaye énorme, excellent état général.

D. Par contre l'injection de 350 mgr. de Bi sous la même forme chez un cobaye maintenu dans les mêmes conditions que ci-dessus a provoqué un amaigrissement rapide et la mort en 16 jours.

Cobaye C-27, poids 470. Le 12 juin 1932, injection de 3 cmc. de la même solution, soit 350 mgr. de Bi par kilo, mis au régime normal.

Le 20 juin, poids 455.

Le 3 juillet, poids 300.

Le 4 juillet, mort. Autopsie : foie et reins ne présentent rien de particulier à l'examen macroscopique. Point d'injection : dépôt jaune verdâtre considérable, avec inflammation.

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ LE COBAYE
APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE UNIQUE
DE CAMPHOCARBONATE DE BISMUTH EN SOLUTION
DANS L'HUILE

Jour	Volume d'urine	Mg. de Bi excrétés par 24 h.	Mg. de Bi par 24 h. et par kgr.	Observations
1° COBAYE C-1 poids : 438 gr. injection de 0 cmc. 5 de solution huileuse de camphocarbonate à 50 mg. de Bi par cmc. = 60 mg. de Bi par kgr. d'animal.				
0	cmc.	—	—	injection
1	47	0,162	0,376	refus de nourriture id. id.
2	30	0,294	0,682	
3	20	0,395	0,916	
4	10	0,200	0,464	mort : maigreur extrême : poids : 270 gr.
5	5	0,178	0,413	
2° COBAYE C-2 poids : 495 gr. injection de 1 cmc. de solution huileuse de camphocarbonate à 50 mg. de Bi par cmc = 100 mg. de Bi par kgr.				
0	—	—	—	injection
1	80	0,146	0,292	
2	82	0,396	0,792	
3	80	0,293	0,586	
4	62	0,290	0,726	
5	45	0,333	0,706	
6	50	—	—	
7	105	0,629	1,258	
8	115	0,411	0,822	
9	65	0,216	0,432	
10	—	—	—	
11	110	0,845	1,690	
12	95	0,300	0,600	
3° COBAYE C-3 poids : 400 gr. Injection de 1 cmc. 6 de solution huileuse de camphocarbonate à 50 mg. de Bi par cmc. : soit 200 mg de Bi par kgr.				
0	—	—	—	injection
1	50	0,816	2,040	refus de nourriture id. anurie ; mort
2	40	0,464	1,160	
3	15	0,461	1,152	
4	10	—	—	
5	15	0,673	1,690	
6	10	0,257	0,642	
7	0	—	—	

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH CHEZ LE COBAYE
APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE UNIQUE
DE CAMPHOCARBONATE DE BISMUTH EN SOLUTION DANS L'HUILE (*suite*).

Jour	Volume d'urine	Mg. de Bi excrétés par 24 h.	Mg. de Bi par 24 h: et par kgr.	Observations
4° COBAYE C-4 : poids 505 gr. Injection de 2 cmc. de solution huileuse de camphocarbonate à 50 mg. de Bi par cmc. : soit 200 mg. de Bi par kgr.				
0	cmc.	—	—	injection
1	83	0,976	1,952	
2	62	0,944	1,888	
3	45	0,650	1,300	
4	50	0,823	1,646	
5	20	0,133	0,266	somnolence
6	0	—	—	anurie ; mort (poids : 350 gr.)
5° COBAYE C-5 : 500 gr. Injection de 2 cmc. 5 de solution huileuse de camphocarbonate à 50 mg. de Bi par cmc. : soit 250 mg. de Bi par kgr.				
0	—	—	—	injection
1	35	0,213	0,426	
2	60	0,493	0,986	
3	65	0,984	1,968	
4	30	0,887	1,774	
5	15	0,616	1,332	
6	5	—	—	
7	0	0	0	anurie ; mort
6° COBAYE C-6 : poids : 460 gr. Injection de 1 cmc. 8 de solution huileuse de camphocarbonate à 50 mg. de Bi par cmc. : soit 195 mg. de Bi par kgr.				
0	—	—	—	injection
1	55	0,674	1,462	
2	70	0,886	1,922	refus de nourriture
3	45	0,580	1,258	
4	40	0,896	1,944	
5	45	1,131	2,454	
6	40	0,660	1,432	
7	30	0,558	1,210	
8	20	0,325	0,705	
9	25	0,415	0,900	
10	0	—	—	anurie ; mort

TROISIÈME PARTIE

Comparaison générale des résultats.

Dans l'exposé que nous venons de faire, tant des travaux antérieurs aux nôtres que de nos expériences personnelles, nous nous sommes attaché à préciser constamment d'une part la quantité de bismuth introduite par les injections, d'autre part la quantité de bismuth éliminée par la voie rénale, ces deux valeurs étant chaque fois ramenées au kilo de poids du corps afin de permettre les comparaisons.

Dans ces conditions, nous avons eu l'occasion de constater l'extrême variabilité du premier de ces chiffres : lorsqu'il s'est agi d'expériences cliniques, la quantité de bismuth introduite par voie intra-musculaire était à peine, chaque fois, de quelques milligrammes par kilo ; lorsqu'il s'est agi d'expériences sur l'animal, les quantités de bismuth atteignaient souvent plusieurs centaines de milligrammes.

L'effet des injections a été lui-même variable : tantôt les injections ont été bien supportées, tantôt elles ont provoqué l'intoxication et la mort. Mais cette différence d'action des différents corps sur l'organisme n'a nullement varié de façon parallèle à leur teneur en métal. L'effet d'une même dose de bismuth a été tout à fait différent d'un produit à l'autre ; pour un même produit d'une voie d'introduction à l'autre, et même parfois pour un même produit et une même voie d'injection d'un individu à l'autre.

C'est que le bismuth introduit dans les tissus n'entre pas intégralement en circulation immédiate. Les dissections, les radiographies des points d'injection montrent dans tous les cas une précipitation des solutions ou un dépôt plus ou moins lent à se résoudre quand il s'est agi d'un produit insoluble. Il est légitime de penser que les foyers ainsi constitués offrent suivant leur nature un terrain plus ou moins favorable pour les éléments dissolvants.

La quantité de bismuth injectée n'apparaît donc pas comme un terme de comparaison intéressant pour juger de l'importance des différents taux de bismuth éliminés dans les diverses conditions que réalisent les expériences précédentes.

Par contre il semble d'un bien plus grand intérêt de rattacher les quantités de métal trouvées dans l'urine au devenir des sujets étudiés. Il est satisfaisant de penser en effet qu'il existe un rapport étroit entre l'intensité des symptômes d'intoxication et l'importance des quantités de métal excrétées, puisqu'en définitive les reins puisent dans le torrent circulatoire le bismuth qu'ils rejettent et que les composés bismuthiques ont une action d'autant plus marquée sur l'organisme qu'ils renferment un bismuth plus facilement libérable. En d'autres termes l'importance des doses éliminées doit prendre son sens dans la notion du comportement des sujets et non dans la connaissance des doses injectées.

C'est à ce point de vue, et nous basant sur cette première hypothèse, que nous nous placerons pour comparer les résultats de toutes les recherches précédentes.

Dans un premier groupe, nous rangerons les chiffres d'élimination des sujets pour lesquels l'injection fut plus ou moins rapidement mortelle. Dans un 2^e groupe, nous reprendrons au contraire les quantités éliminées par les sujets ayant supporté leur bismuth, et ce n'est que secon-

dairement que nous tiendrons cette fois compte de la nature des produits et des doses utilisées.

ELIMINATION CHEZ LES ANIMAUX
AYANT SUCCOMBÉ A L'INTOXICATION.

L'examen du tableau qui résume ces expériences montre que les valeurs maxima excrétées en 24 heures, rapportées au kilo de poids du corps, ne sont pas du tout quelconques. Elles se répartissent les unes autour de 2 mgr., les autres aux environs de 1 mgr.

Les expériences où l'on constate un taux proche de 2 mgr. sont les plus nombreuses : 18 sur 29 ; elles se répartissent ainsi :

dans 10 cas l'animal en expérience avait reçu un tartrobismuthate en solution dans l'eau ; dans 3 cas du thiosulfate dissous dans l'eau ;

dans 4 cas du camphocarbonate en solution dans l'huile ;

dans un cas du tartrobismuthate en suspension dans l'huile.

Presque tous les cas de mort après injection d'un produit bismuthique en solution dans l'eau se rangent donc dans ce groupe (13 sur 15) et dans chacun de ces cas, le maximum est atteint chaque fois dès les 24 premières heures après l'injection. Le taux de 2 mgr. n'est d'ailleurs généralement dépassé que de fort peu, et seulement d'une façon passagère, l'excrétion tombant dans les jours suivants fort en dessous de cette dose.

D'autre part, le volume d'urine émis dans chacun de ces cas au jour de l'excrétion maxima reproduit à peu de chose près celui des jours voisins, sauf chez un lapin étudié par Léonard traité par 100 mgr. de bismuth par kilo sous

forme de thiosulfate dont l'élimination urinaire passa brusquement de 25 à 160 cmc., c'est-à-dire augmenta de 65 %.

Enfin dans tous ces cas, la mort survint au milieu de symptômes, inappétence, amaigrissement extrême, et surtout tremblements et somnolence ; qui purent être considérés chaque fois comme des manifestations d'une urémie aiguë, l'examen histologique des reins et la recherche de l'albumine et des cylindres dans l'urine confirmant cette impression chaque fois qu'on put les mettre en œuvre.

Les cas où l'excrétion journalière du bismuth resta pendant tout le temps de la survie nettement inférieure à 2 mgr. se répartissent ainsi :

3 fois l'animal avait reçu du bismuth-métal en suspension aqueuse.

3 fois du tartrate de bismuth en suspension dans l'huile.

1 fois de l'oléate en suspension dans l'huile.

1 fois du thiosulfate en solution dans l'eau.

1 fois du tartrate en solution dans l'eau.

2 fois du camphocarbonate en solution dans l'huile.

Dans ce groupe se réunissent donc presque tous les cas de mort après injection de suspensions bismuthiques (7 sur 8).

Le maximum d'élimination urinaire du bismuth n'apparaît ici qu'au bout d'un temps variable, relevant à peine jusqu'au milligramme une courbe généralement très basse et éloignée de celles que nous avons vu s'esquisser dans le cas de solutions aqueuses.

Mais s'il y a lieu de noter encore que, malgré le peu de bismuth éliminé, la mort fut chaque fois précédée de symptômes témoignant de lésions rénales graves, un signe clinique cependant doit attirer l'attention dans ces observations par son importance et sa fréquence (7 fois sur 12),

c'est la diarrhée. Nous aurons l'occasion d'en rechercher au cours des pages suivantes la signification.

Nous ne retiendrons pour l'instant, comme fait ressortant nettement de la confrontation de ces différents chiffres, que l'existence évidente de 2 types d'élimination urinaire du bismuth pour des injections également mortelles, l'un à point de départ élevé, atteignant ou dépassant 2 mgr. par kilo et par 24 h., l'autre constamment bas, n'atteignant 1 mgr. dans les mêmes conditions qu'avec difficulté, ces deux types correspondant assez exactement à deux formes de présentation des produits bismuthiques : le premier se rapportant aux corps injectés en solution aqueuse, le deuxième à des corps fournis sous forme de suspension, les composés solubles dans l'huile se partageant suivant les cas entre ces deux types avec pourtant une tendance manifeste à se comporter comme les produits en solution dans l'eau.

ELIMINATION APRÈS INJECTIONS NON MORTELLES DE PRODUITS BISMUTHIQUES.

Le nombre des résultats obtenus dans cette série est assez considérable puisqu'on peut ranger à côté des expériences chez l'animal celles pratiquées chez l'homme, étant bien entendu que les chiffres fournis par ces dernières doivent être divisés par 50 ou 60 (poids moyen d'un homme adulte) pour être comparés à ceux trouvés en partant des animaux.

On peut constater dans ces conditions que les chiffres de l'élimination journalière sont très faibles pour l'homme : le chiffre le plus élevé, après une seule injection, est de 8 mgr. (soit environ 0 mgr. 150 par kilo), encore s'agit-il là d'un chiffre exceptionnel.

ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH
APRÈS INJECTION DE QUANTITÉS MORTELLES
DE BISMUTH. VALEURS MAXIMAS

Produit injecté	Dose inject. mgr-Bi par kgr.	Quantité maxima excrétée (mg. de Bi par kgr.).	Jour du maximum d'élimination	Jour de la mort	Observations	Auteurs
A. — Corps en solution dans l'eau.						
Tartrate	82	2,60	1 ^{er}	4 ^e		Léonard
	82	2,53	1 ^{er}	3 ^e		
	82	6,00	1 ^{er}	1 1/2		
	41	2,049	1 ^{er}	10 ^e		
	41	2,26	8 ^e			
Thiosulfate	240	1,918	1 ^{er}	3 ^e		—
	240	3,21	1 ^{er}	4 ^e		
	100	1,88	1 ^{er}	6 ^e		
	100	1,481	2 ^e	4 ^e		
Tartrate	80	2,00	1 ^{er}	7 ^e		Personnelle
	68	2,46	1 ^{er}	3 ^e		
	72	4,24	1 ^{er}	4 ^e		
	56	2,40	1 ^{er}	2 ^e		
	54	2,763	1 ^{er}	4 ^e		
	47	0,573	4 ^e	13 ^e	diarrhée	
B. — Corps injectés sous forme de suspensions.						
Tartrate	90	1,178	2 ^e	6 ^e	diarrhée	Léonard
	90	2,075	3 ^e	6 ^e	id.	
	90	0,740	1 ^{er}	6 ^e	id.	
	75	0,550	2 ^e	7 ^e	id.	
Oléate	200	1,083	3 ^e	11 ^e		—
Bi-métal	535	1,666	6 ^e	12 ^e	diarrhée	—
id.	100	0,170	8 ^e	13 ^e	id.	Personnelle
	100	0,103	2 ^e	17 ^e	id.	
C. — Corps injectés en solution dans l'huile						
Campho-carbonate	60	0,916	3 ^e	5 ^e		Personnelle
	100	1,258	7 ^e	12 ^e		
	200	2,040	1 ^{er}	7 ^e		
	200	2,454	1 ^{er}	6 ^e		
	200	1,952	1 ^{er}	9 ^e		
	250	1,968	3 ^e	5 ^e		

Il est vrai que dans tous les cas, les individus en expérience n'avaient reçu qu'une dose de produit éloignée de la dose toxique, ne produisant en elle-même aucun trouble notable.

Tout autres sont les résultats et les conditions des expériences chez l'animal. Si l'on s'en tient d'abord à la quantité éliminée dans les 24 premières heures après l'injection, on constate que la dose de bismuth rapportée au kilo n'atteint cette fois 2 mgr. que d'une façon exceptionnelle : voici ces cas :

un lapin de Léonard traité par 41 mgr. de bismuth sous forme de tartrate en solution aqueuse élimine le premier jour 2 mgr. 598 par kilo ;

deux chiens étudiés par Lenormand et ayant reçu l'un du chlorure de bismuth en suspension dans l'huile qui élimine 2 mgr. 11 par kilo, l'autre du citrate de bismuth et de quinine qui élimine 2 mgr. 10 dans les mêmes conditions.

Encore faut-il remarquer que ces animaux avaient reçu des doses de bismuth sub-toxiques et qu'ils présentèrent tous des signes assez intenses d'intoxication bismuthique et d'altération rénale.

Mais, fait beaucoup plus important à notre sens, lorsque ces animaux éliminèrent ces doses exceptionnelles, chez ceux-là même qui excrétèrent des doses voisines, on constate l'apparition d'une polyurie qui peut se chiffrer à peu de chose près au triple de l'élimination urinaire habituelle.

L'examen des chiffres de l'élimination ultérieure du bismuth montre encore des résultats intéressants. Si dans la plupart des cas toutes les courbes restent inférieures à 2 mgr. par kilo, il arrive qu'elles se relèvent parfois et dépassent momentanément cette valeur. Tel est le cas d'un lapin traité par Léonard qui excréta à son 7^e jour pour

une injection de TBiK² dans l'huile 5 mgr. 127 dans les 24 heures : tel le cas encore d'un lapin du même auteur traité par 30 mgr. du même sel qui élimine au 6^e jour 2 mgr. 425 par kilo : tel l'un de nos cobayes traité par 46 mgr. de Bi sous forme de tartrobismuthate de potassium et de sodium en solution dans l'eau qui élimine à son 3^e jour 2 mgr. 665 par kilo.

Les doses de produit injectées étaient encore dans ces cas des doses limites, voisines de la dose léthale. Les animaux ne les supportèrent qu'au prix de signes nets d'intoxication, et la plupart du temps ils ont accompagné cette excrétion d'une élimination d'eau abondante.

Dans tous les autres cas, l'élimination reste très inférieure à 2 mgr. par kilo et par jour.

Mais il ne s'agit que des observations relatives à une injection unique sous-cutanée ou intra-musculaire.

Les injections répétées introduisent au cours d'une même série des quantités relativement hautes de métal dans l'organisme ; il est donc intéressant de rechercher les chiffres d'élimination qu'elles provoquent. C'est seulement chez l'homme que les recherches ont eu une régularité et une ampleur suffisantes pour permettre des conclusions d'ordre général.

L'examen des courbes montre dans ces cas que l'élimination du bismuth augmente au fur et à mesure que le cycle des injections se déroule, mais d'une façon qui n'est nullement parallèle. Le maximum d'élimination journalière, dans ces conditions, semble avoir été atteint par un malade de Mehrrens et Hanzlik et être de 23 mgr. 6 (soit environ 0 mgr. 45 par kilo).

Dans tous les autres cas, la dose de bismuth éliminée par l'urine se tient loin de ce maximum, loin par conséquent des quantités retrouvées chez les animaux ayant reçu une dose sub-léthale de produit bismuthique, en une injection.

Il est difficile de différencier parmi ces chiffres également faibles des types différents d'élimination. Les valeurs fournies par les dosages n'ont plus de signification en elles-mêmes ; elles ne prennent de sens que rapportées à la dose de produit injectée, ou à la date à laquelle elles apparaissent, sujets que se sont attachés à résoudre tous les travaux antérieurs au nôtre et qui sortent du cadre de notre programme.

QUATRIÈME PARTIE

Interprétation des résultats.

Pour si intéressant qu'il soit, l'apport de données numériques ne prend de valeur que s'il permet des déductions et des enseignements utiles. Nous ne saurions donc considérer notre étude comme complète si nous ne nous efforçons de tirer des données précédentes un certain nombre de conclusions. A vrai dire les problèmes à résoudre apparaissent nombreux et variés ; c'est délibérément que nous nous limiterons à l'étude de certains d'entre eux qui nous paraissent plus importants ou plus faciles à résoudre.

ELIMINATION URINAIRE DU BISMUTH ET POLYURIE.

Si l'on compare en première analyse les courbes de l'excrétion du bismuth d'une part et celles qui correspondent au volume urinaire d'autre part, on constate qu'il n'existe pas de parallélisme entre les deux systèmes ; cependant chaque sommet important de la courbe de l'élimination du métal correspond généralement à une excrétion élevée d'urine.

Une restriction à ce fait lui donne à notre sens une valeur particulière : l'excrétion d'une quantité élevée de bismuth ne s'accompagne d'une telle polyurie que chez les animaux qui doivent survivre à leur injection. Lorsque l'animal au contraire doit succomber à une intoxication aiguë, le

volume urinaire reste d'abord presque toujours aux environs du volume habituel, puis se restreint progressivement et l'anurie définitive finit souvent par s'installer.

Dans quelques cas exceptionnels le volume urinaire augmente pourtant chez ces animaux, mais atteint alors des valeurs considérables dépassant de 6 à 10 fois le volume habituel alors que la polyurie constatée chez les animaux qui doivent survivre est seulement de l'ordre de trois fois le volume normal.

Les modifications du volume urinaire témoignent donc déjà de l'importance des réactions du rein au cours de l'empoisonnement par le bismuth. Une polyurie abondante, quoiqu'encore modérée, est parmi ces réactions un symptôme de pronostic généralement favorable. Dès maintenant une analogie étroite apparaît par conséquent entre l'action du bismuth sur l'organisme et l'action du mercure: on peut par exemple appliquer au bismuth les conclusions formulées par Blumenthal et Kurt Oppenheim [7] après leurs recherches sur la toxicité des composés mercuriels: « Quand on n'observe au lendemain de l'injection ni diarrhée, ni diminution importante du volume des urines chez le lapin, on peut être sûr de n'avoir pas donné une dose toxique. De petites doses de mercure qui laisseront le lapin sain présentent au contraire une forte action diurétique ».

Pour être différentes des doses mortelles, les quantités de métal, bismuth ou mercure, qui conditionnent l'apparition de la polyurie n'en sont pas moins dans tous les cas encore relativement élevées, et un rapport semble exister entre l'élimination de certaines quantités de bismuth, pour en revenir à nos chiffres, et l'augmentation de volume des urines.

Toutefois ce rapport est difficile à préciser. Si en effet l'excrétion d'une quantité particulièrement élevée, comprise entre 1 à 2 mgr. par kilo et par jour, est *nécessaire* pour qu'il y ait polyurie, l'existence d'une telle élimination

n'est pas toujours *suffisante* pour que la diurèse se fasse plus abondante.

Une intégrité suffisante du parenchyme rénal est également nécessaire ; mais plus encore d'autres facteurs doivent intervenir puisque chez les animaux qui survivent toute quantité élevée de bismuth apparaissant dans l'urine ne s'accompagne pas fatalement de polyurie. Ce fait incite même à penser que les rapports qui relient les deux phénomènes ne sont pas directs. Aussi bien toutes les recherches entreprises sur les variations du taux de certains constituants des humeurs et de l'urine au cours de la polyurie bismuthique conduisent-elles à rejeter l'origine purement rénale de ce symptôme.

Au cours de l'étude de la toxicité du bismuth que nous entreprendrons dans les pages suivantes, nous nous efforcerons de rattacher cette toxicité directement à la quantité de bismuth arrivant au rein. Il ne semble pas possible de faire un rapprochement aussi directement proportionnel quant à l'action diurétique des différents corps, puisqu'une même dose de bismuth traversant le rein peut ou non faire augmenter le volume urinaire suivant les circonstances. On ne peut manquer de rapprocher de ce fait les conclusions de Fourneau et Melville [23 c], qui, de l'étude d'un certain nombre de composés mercuriels, ont été amenés à penser qu'il existait une dissociation manifeste entre la toxicité de ces corps et l'intensité de leur pouvoir diurétique, le premier de ces facteurs étant assez directement en rapport avec la teneur des corps en mercure, l'autre pouvant varier avec les propriétés physiques et chimiques de la molécule où le métal est engagé.

IMPORTANCE PARTICULIÈRE DES LÉSIONS DU REIN AU COURS
DE L'INTOXICATION PAR LE BISMUTH. EXISTENCE D'UNE
DOSE DE MÉTAL MAXIMUM TOLÉRÉE PAR LE REIN.

De tous les symptômes qui traduisent une intoxication profonde de l'organisme par le bismuth, trois sont particulièrement importants par leur fréquence ou leur intensité : la stomatite, les manifestations de l'urémie, la diarrhée.

Mais la stomatite, pour si intenses que soient parfois ses manifestations, ne peut être retenue comme un phénomène général de l'empoisonnement bismuthique. Si chez l'homme, chez le chien et le singe, elle en est une manifestation fréquente, elle n'apparaît jamais et n'a pu être reproduite, quelles que soient les conditions des expériences, chez le cobaye et le lapin, pourtant également sensibles aux fortes doses de bismuth.

Les manifestations de l'altération des reins ne manquent par contre jamais. L'observation clinique des signes qui précèdent la mort : amaigrissement, tremblements, somnolence, puis coma, qui réalisent un tableau d'urémie aiguë ; les modifications du volume des urines ou de leurs constituants avec apparition presque constante d'albumine et de cylindres ; l'élévation du taux de l'urée sanguine ; les lésions anatomo-pathologiques enfin, tout concourt à donner dans tous les cas aux altérations du parenchyme rénal une place prépondérante et à les rendre presque toujours responsables de l'issue fatale lorsqu'elle survient. La régularité d'apparition de ces lésions est telle que l'injection de quantités plus ou moins importantes de composés bismuthiques a pu être employée avec succès pour la reproduction expérimentale et l'étude des néphrites [56].

Or il semble logique d'admettre que c'est le bismuth, contenu dans les corps que l'on injecte qui est responsable

de ces lésions rénales et que les lésions seront d'autant plus profondes que la quantité de métal qui arrive au rein ou qui la traverse est plus grande. L'examen des tableaux d'élimination montre effectivement que chez la plupart des animaux qui succombent à l'intoxication l'excrétion urinaire atteint, au moins une fois, un niveau très élevé, de l'ordre de 2 mgr. par kilo et par jour.

Cependant plusieurs animaux sont morts alors que leur élimination est restée constamment inférieure à ce taux, de l'ordre de celle que l'on retrouve chez les sujets ayant supporté leur injection.

Nous avons eu l'occasion d'examiner de tels cas : ils se rapportent presque tous à une intoxication consécutive à l'injection d'un corps insoluble ; fait important, sur lequel nous n'avons pas manqué d'attirer l'attention, c'est généralement dans ces observations que le tableau de l'empoisonnement se complète de diarrhée et de lésions intestinales intenses ; enfin ce n'est qu'au bout d'un temps de latence assez long, supérieur à une semaine, que survient la mort. Il semble donc que l'issue fatale de l'intoxication ne puisse être ici rattachée uniquement à des lésions des reins, mais relève de l'altération progressive de différents organes.

Une telle dualité d'aspect de l'intoxication, correspondant aux deux modalités principales de présentation des composés bismuthiques, laisse entendre qu'à chacun de ces groupes de corps répond une forme particulière de circulation du métal, l'une d'action directement rénale, l'autre d'action complexe sur l'organisme. L'intoxication ne serait pas seulement fonction dans ce 2^e cas de la dose de bismuth circulante, mais dépendrait encore de la nature des liaisons physico-chimiques du métal.

Cette interprétation rend compte de la possibilité de deux valeurs maxima pour les quantités de bismuth circulant, partant pour les chiffres de l'élimination, chez les

sujets qui survivent aux injections. Nous l'adopterons tant elle permet d'intéressantes déductions. Aussi bien n'est-elle contredite par aucun fait.

Cependant cette hypothèse laisse entendre également combien les renseignements fournis par la recherche du bismuth dans l'urine seront insuffisants pour juger du degré de l'intoxication dans les cas où l'empoisonnement prend une allure traînante. Nous écarterons donc délibérément les observations où l'intoxication présente une symptomatologie complexe et une évolution subaiguë.

Dans tous les autres cas, les plus nombreux d'ailleurs, une dose de bismuth prend une signification particulière quand elle apparaît dans l'urine : c'est la dose de 2 mgr. pour s'en tenir aux quantités excrétées par kilo et par 24 heures.

C'est la dose qu'excrètent au moins les animaux qui meurent, et cela généralement dès le premier jour : c'est la dose qu'excrètent au plus les animaux qui survivent, si l'on s'en tient aux 24 premières heures après l'injection. Et encore dans les cas exceptionnels où cette valeur est atteinte chez des animaux qui doivent survivre elle s'accompagne d'une polyurie abondante et de signes déjà intenses de lésions des reins.

Il devient alors évident que cette valeur représente la quantité de bismuth maxima que peut supporter le système rénal en 24 heures, lorsqu'il est pour la première fois en contact avec le bismuth. Dans les jours suivants au contraire, la dose de 2 mgr. apparaissant dans l'urine perd de sa signification, puisque l'on retrouve des chiffres d'excrétion parfois supérieurs chez des animaux qui survivent : mais dans ces observations, la dose de 2 mgr. n'apparaît qu'en clocher, après une ou plusieurs journées de défaillance brutale de la courbe d'élimination et l'on peut supposer que la dose excrétée représente la décharge d'un

rein ayant accumulé dans les heures précédentes des doses de méta¹ non toxiques en elles-mêmes.

APPLICATION DE CES NOTIONS A LA RECHERCHE DE LA
DOSE DE BISMUTH CIRCULANTE. TOXICITÉ DES SELS
DE BISMUTH PAR VOIE INTRA-VEINEUSE.

Si l'élimination d'une dose de bismuth de l'ordre de 2 mgr. par kilo de poids du corps, dans les 24 heures qui suivent l'injection intra-musculaire d'un composé bismuthique, représente le maximum d'effort que les reins peuvent fournir sans dommage irréparable, l'apparition d'une telle dose dans l'urine signifie encore que 2 mgr. au moins de bismuth par kilo ont été libérés du foyer d'injection et ont circulé dans l'organisme.

Or il existe un moyen d'introduire dans la circulation des doses de bismuth d'importance exactement estimable : il suffit d'avoir recours à la voie intraveineuse.

Fait dont la concordance avec les données précédentes est frappante, nous constatons que justement les quelques corps à bismuth suffisamment mobilisable, dont la dose léthale est connue, sont toxiques par voie intra-veineuse, non plus à des doses diverses, comme lorsqu'ils sont injectés dans les tissus, mais en fonction de leur teneur en bismuth, la dose mortelle étant chaque fois de peu supérieure à 2 mgr. de métal par kilo de poids du corps, comprise presque toujours entre 2,5 et 4 mgr. (1).

(1) Il est indispensable de préciser le sens des termes « toxicité » et même « dose mortelle », les interprétations dont ils sont l'objet étant très différentes suivant les auteurs. Nous entendrons dans les pages suivantes par *dose mortelle* la quantité de métal minimum ramenée au kilo de poids du corps qui provoque la mort au bout d'un temps plus ou moins long après son injection (de 1 à 15 jours environ). Nous éliminerons donc de propos délibéré, les expériences où « dose mortelle » représente la dose de métal qui amène la mort immédiatement après l'injection : le mécanisme de l'intoxication y est très différent de celui que nous invoquerons pour nos expériences,

Si l'on tient compte de ce qu'une partie du sel injecté est fixée certainement par différents tissus avant d'avoir atteint le rein, l'accord des résultats est tout à fait satisfaisant et confirme l'existence d'une dose de bismuth toxique pour le système rénal par son importance même et fixe une telle quantité aux environs de 2 mgr. par kilo de poids du corps.

Pourtant quelques publications laissent penser que certains corps permettent de faire supporter à l'organisme des doses bien plus élevées de bismuth, quand on les introduit directement dans le torrent circulatoire. L'artifice employé pour qu'apparaisse cette tolérance supplémentaire appelle de nettes réserves sur de telles conclusions. Il est évident en effet que c'est jouer sur les mots que de donner comme de toxicité très faible des corps dont l'insolubilité notoire dans les différents liquides de l'organisme ne permet certainement qu'une dissociation restreinte. Il y a tout lieu de penser, et les recherches d'histochimie le confirment [31], que ces corps se fixent rapidement dans les cellules du système réticulo-endothélial comme de véritables corps inertes, charbon ou carmin, et ne libèrent que très lentement du bismuth, qui, par suite de son faible taux de circulation, n'a plus d'action nocive sur l'organisme.

C'est sans doute ce qui se passe également, quoique d'une façon peut-être moins évidente, pour les corps où le bismuth est attaché à une molécule organique plus ou moins compliquée. Entraîné par le radical, le métal se fixe sur certaines cellules, ne se mobilisant ensuite que lentement et n'atteignant le rein qu'à doses inoffensives. Les données expérimentales du paragraphe suivant,

aussi bien l'élimination urinaire n'est-elle pas même commencée dans ces cas.

Nous rattacherons également à l'apparition de la mort après un certain temps de latence la notion de *toxicité* d'un corps, assimilant la « dose toxique » à la « dose mortelle » que nous venons de définir.

relatives au mercure, rendent particulièrement plausible une telle hypothèse.

TOXICITÉ DES SELS DE BISMUTH
INJECTÉS PAR VOIE INTRA-VEINEUSE

Corps injecté	Animal	Mg. de Bi-métal par kgr.	Résultat	Auteur
Tartro-bismuthate de Na K	lapin	2,5	mort en 7 à 8 jours	Sazerac et Levaditi (46 a)
Id.	chien	3 4	survie mort en 4 j. 1/2	Didry (19) —
Citrate amoniacal	id.	2,5 3	survie mort en 4 jours	— —
Bismutho gallate Sodique Sulfité	id.	1 2	survie mort en 4 j. 1/2	— —
Éthylène-diamino- bismutho-gallate a) non chauffé	id.	5 7	survie mort en 3 j. 1/2	—
b) chauffé	id.	4 5	survie mort en 4 j. 1/2	—

EXTENSION AUX MÉTAUX LOURDS VOISINS DU BISMUTH
DE LA SIGNIFICATION DE L'ARRIVÉE AUX REINS D'UNE
DOSE DE 2 mgr. DE MÉTAL PAR KILO ET PAR JOUR.

L'existence d'une dose de bismuth limite, incapable d'intéresser l'activité rénale sans provoquer de lésions indélébiles, et cela quelque soit le produit injecté, se confirme donc de la comparaison des chiffres d'entrée et de sortie du métal dans le rein.

Il devient alors d'intérêt particulier de rechercher si une telle toxicité relève de quelque propriété chimique du

bismuth ou des propriétés intrinsèques de sa molécule. Il n'est pour en juger que de comparer le comportement du bismuth à celui de ses voisins directs dans la classification périodique des éléments.

Dans l'une des colonnes de cette table, le bismuth siège près de l'arsenic et de l'antimoine dont il partage les propriétés chimiothérapiques, mais toutes les études préliminaires de sa toxicité le rapprochent plus du mercure et du plomb, de poids atomiques voisins, que des corps à mêmes affinités chimiques, mais de poids atomique moins élevé.

Les recherches sur l'élimination urinaire de ces corps ont montré là encore l'importance de la voie d'élimination rénale, elles n'ont pourtant pas été poursuivies suffisamment dans le sens des doses toxiques pour permettre des conclusions précises quant à l'existence d'un maximum comparable ou non à celui que nous venons d'envisager pour le bismuth.

L'étude de la toxicité a par contre été poussée assez loin pour qu'on puisse faire état des résultats publiés.

a) Cette étude a par exemple été faite sur une vaste échelle pour le mercure et ses sels.

Dès 1915, Schamberg, Kolmer et Raiziss [47] après étude de la toxicité de différents composés mercuriels, avaient été amenés à conclure de leurs expériences (ils avaient opéré sur 279 animaux : rats et lapins) que la toxicité de ces corps injectés par voie intra veineuse est directement proportionnelle à leur teneur en mercure, les différences relevées dans les résultats étant tout à fait de l'ordre des erreurs expérimentales. Ils situent entre 1 mgr. et 1 mgr. 7 par kilo de poids du corps la dose de mercure maximum tolérée par voie intra-veineuse. Les sels étudiés étaient : le salicylate, le bichlorure, le benzoate, le succinimide, le cacodylate, l'oxycyanure, le sozoiodolate. Des valeurs de la dose maximum tolérée, on peut déduire

que la dose mortelle est pour tous ces corps du même ordre que celle que nous avons été amenés à envisager pour le bismuth.

En règle générale les mêmes chiffres ont été trouvés pour les mêmes corps ou les corps de structure voisine par tous les auteurs [55]. Cependant certains composés ont paru permettre d'introduire dans l'organisme des doses de mercure plus élevées.

E. Fourneau a fourni à l'étude de la chimiothérapie du mercure une contribution importante par l'ampleur et la précision de ses recherches. Après avoir insisté à nombreuses reprises sur la difficulté d'estimer avec exactitude la dose mortelle des dérivés du mercure, il envisage finalement 4 groupes de composés suivant leurs propriétés chimiques [23 b].

- a) les véritables sels : c'est-à-dire ceux qui proviennent de la combinaison de l'oxyde de mercure avec des acides après élimination d'eau : tels sont le bichlorure, l'acétate, le cyanure, l'oxycyanure. Le rang de toxicité de tous ces composés injectés par voie intra-veineuse varie de 1 mgr. 4 à 2 mgr. 1, en en mercure par kilo d'animal ;
- b) le groupe des composés organiques de formule générale Ar-Hg-OH (novasurol, hermophényl, toxy-non) : ces 3 composés montrent un degré très faible de toxicité : la dose mortelle étant de 6 à 9 mgr. 6 de mercure par kilo de poids du corps ;
- c) les composés d'allyl-mercure (neptal, nos 669, 670, 671, 672, 673, 451). Tous ces composés montrent une toxicité variant de 3 mgr. 1 à 4 mgr. 68 de mercure par kilo ;
- d) les composés thiomercuriques (nos 675-676) : bien que le mercure se trouve dans ces combinaisons à l'état dissimulé (non précipitable par les bases,

Na^2S , H^2S) le degré de toxicité est pour ce groupe identique à celui des composés minéraux vus précédemment.

Les groupes 1 et 4 présentent donc, malgré leur différence fondamentale de structure, un rang de toxicité tout à fait comparable à celui que nous avons envisagé pour le bismuth. Mais les valeurs des doses mortelles dans les groupes 3 et surtout 2 s'en éloignent manifestement. Pourtant E. Fourneau n'a pas manqué de mentionner [23 a] que certains corps bien supportés ne présentent un affaiblissement de la toxicité du métal que par suite de leur arrêt en certains points de l'organisme, arrêt qui diminue d'autant l'arrivée du métal au rein. Le diphényl-mercure par exemple est extrêmement peu toxique, malgré sa teneur importante en métal ; or Schrautt et Schoeller [48] qui l'ont étudié au point de vue de son élimination ont constaté que le mercure était retenu après injection de ce corps d'une façon tout à fait particulière dans l'organisme, ce qui prouve que « le métal ne lâche pas sa molécule et va où le complexe l'entraîne ».

Il ne faut pas oublier que le principe qui nous a servi de point de départ pour l'estimation de la dose mortelle de certains métaux lourds réside dans la notion d'une dose spécifiquement néphrotoxique. Il n'y a rien d'étonnant à ce que les chiffres fournis par la recherche de la toxicité intra-veineuse soient différents dans les expériences où le métal se trouve arrêté plus ou moins définitivement entre le point de l'injection et le rein, comme c'est sans doute le cas pour les corps précédents.

b) L'estimation de la dose néphrotoxique du plomb appelle les mêmes réserves lorsqu'on prend comme point de départ la même voie indirecte.

Presque tous les chiffres publiés relativement aux doses mortelles des sels de plomb sont uniformes quand on les ramène à la quantité de métal introduite dans

l'organisme et au kilo de poids du corps ; ces chiffres sont tous voisins de 2 mgr. Mais plus encore qu'avec le mercure apparaît parfois le caractère décevant de ces recherches : tandis qu'avec des doses voisines de 2 mgr. de plomb par kilo des troubles conduisant à la mort en quelques jours surviennent fréquemment, il est des animaux qui survivent à l'injection de doses supérieures allant jusqu'à 8 mgr. C'est que le plomb n'a pas, au point de vue immédiat, une toxicité purement rénale : des lésions sanguines suivent plus ou moins l'injection de ses sels, témoignant de la fixation d'une partie du métal sur les éléments du sang ou au niveau des organes hématopoiétiques, au point que Bischoff et Blatherwick [6 a b] qui ont étudié la toxicité du plomb chez un certain nombre d'animaux ont été amenés à conclure que « la mort n'est pas un bon critère de la toxicité des sels de plomb, puisqu'il est impossible ainsi de déterminer à 100 % près le nombre de milligrammes de plomb métallique colloïdal par kilo qui constituent la dose léthale... Les variations du taux de l'hémoglobine après l'injection de doses subléthales, peuvent être au contraire un meilleur critère de toxicité ».

Il est évident que la fixation possible du plomb en certains points du corps diminue d'autant le choc rénal immédiat et la possibilité d'apparition de lésions définitives du rein ; on conçoit également sans peine qu'il suffit de la variation de facteurs en apparence secondaires tels que la vitesse d'injection ou la concentration des solutions pour que cette fixation ait plus ou moins le temps de s'opérer avant l'arrivée au rein, d'où la possibilité de divergences suivant les expériences, plus fréquente avec le plomb qu'avec les autres métaux lourds, dans l'estimation des doses mortelles, et l'augmentation parfois constatée de sa tolérance par rapport au mercure et au bismuth.

c) C'est encore à des chiffres de même ordre de grandeur

que conduit la recherche de la toxicité des sels d'uranium injectés par voie intra-veineuse. Les faits suivants, se rapportent à des expériences inédites qui nous ont été communiquées par M. Sazerac avec l'autorisation de les publier ici.

1^o Toxicité de l'acétate d'urane :

Le 10 juin 1927 : lapin C 53-55, poids 2 kgr. 350.

Injection dans la veine marginale de l'oreille de
1 cmc. de solution aqueuse d'acétate d'urane à
1 % (soit 3 mgr. 19 d'uranium par kgr.).

Le 13 juin 1927, poids 2 kgr. 150.

Le 15 juin 1927, mort. Autopsie : épanchement péritonéal
abondant, hémorragie intestinale, congestion des
poumons, néphrite hémorragique.

2^o Toxicité de l'uranotartrate de potassium :

a) Lapin C 58-59, poids 2 kgr. 150.

Le 13 juin 1927 :

Injection dans la veine marginale de l'oreille de
1 cmc. de solution aqueuse d'uranotartrate de
potassium à 1 % (soit 2 mgr. 4 d'uranium par kgr.)

Le 15 juin, poids 1,900.

Le 20 juin, mort. Autopsie : zone hémorragique dans le
mésentère. Exsudat péritonéal hémorragique, né-
phrite hémorragique.

b) Lapin C 60-61, poids 1,600.

Le 13 juin 1927 :

Injection dans la veine marginale de l'oreille de
1 cmc. de la solution précédente (soit 3 mgr. 2
d'uranium par kgr.).

Le 15 juin, poids 1,450.

Le 16 juin, mort. Autopsie : congestion massive des pou-
mons. Exsudat péritonéal hémorragique. Néphrite
hémorragique double.

Une dose d'uranium de 3 mgr. 2 par kilo, injectée par voie intra-veineuse, a donc provoqué la mort en 3 à 5 jours, tandis qu'une dose de 2 mgr. 4 n'a été mortelle qu'en 7 jours. Dans cette dernière expérience on se trouve certainement très près de la dose d'uranium maximum tolérée que l'on peut évaluer en conséquence à environ 2 mgr. par kilo. Il n'est pas besoin d'insister sur l'existence des lésions rénales constatées dans ces cas. La production de telles lésions par l'intoxication uranique a été récemment l'objet de travaux extrêmement importants et il est actuellement de notion courante de les considérer pour une large part comme responsables de la mort.

Il ressort de ces faits que tous les métaux lourds, éléments dont le poids atomique dépasse 200, ont pour le rein une toxicité particulière et quantitativement de même ordre. S'il est possible de les faire supporter par l'organisme à des doses parfois très supérieures à la quantité limite que les reins peuvent véhiculer sans danger (cas des injections intra-musculaires par exemple ou de certaines combinaisons organiques) c'est que dans ces conditions, la quantité injectée est loin d'entrer intégralement en circulation et que le métal se fixe au point d'injection ou dans différents tissus, n'intéressant plus le rein qu'à dose faible et inoffensive.

Du point de vue physiologique, l'existence d'une dose néphrotoxique uniforme pour tous les éléments lourds, lorsqu'on s'en tient aux quantités exprimées en métal par kilo de poids du corps, et cela quelle que soit la forme où le métal est engagé au moment de l'injection, laisse entendre que de tels éléments franchissent obligatoirement à l'état d'ions le filtre rénal et que la grosseur des ions véhiculés entre en jeu, *au moins à partir d'un certain degré*, pour l'estimation du travail des cellules du rein.

Les facteurs physico-chimiques qui président à l'échange des humeurs et à l'élaboration de l'urine sont

certainement complexes, mais leur importance apparaît avec la multiplication des recherches chaque jour plus grande. La mise en évidence d'une limite dans la possibilité des échanges au niveau du rein, limite numériquement définie, infranchissable sans qu'apparaissent des lésions irréparables, en rapport avec la structure ou les propriétés intrinsèques de certains ions, confirme l'importance de ces facteurs et apporte une précision nouvelle à leur étude.

Plus intéressantes encore sont ces données au point de vue toxicologique : au terme de leur étude sur la toxicité du bismuth, Dalché et Villejean [14 b] n'étaient-ils pas amenés à conclure : « Ne peut-on supposer que tous ces « corps (Hg, Pb, Bi) doivent jouir des mêmes propriétés « toxiques lorsqu'on les donne dans une combinaison « susceptible d'être absorbée en quantité suffisante ? « Et alors le mode de toxicité de tous ces métaux ne « rentrerait-il pas dans une loi générale qu'il resterait à « établir ? »

Les faits que nous venons d'envisager confirment pleinement cette hypothèse d'une loi générale de la toxicité des métaux lourds et plus encore nous semblent en donner l'expression.

Conclusions.

I. — L'élimination urinaire du bismuth a été suivie pendant une période allant de quelques jours à plusieurs semaines chez 18 cobayes ayant reçu les uns du tartro-bismuthate de sodium en solution dans l'eau, d'autres du bismuth métallique en suspension dans l'eau glucosée, les derniers enfin du camphocarbonate de bismuth dissous dans l'huile.

II. — L'élimination urinaire du bismuth après une seule injection intra-musculaire commence aussitôt après l'injection pour les 3 produits étudiés et se poursuit pendant plusieurs semaines au moins, l'excrétion étant encore appréciable 36 jours après l'injection de tartro-bismuthate, 39 jours après l'injection de bismuth métallique et, pour ce qui concerne l'injection de camphocarbonate, au jour de la mort des animaux (12^e jour environ). La quantité totale de bismuth retrouvée dans l'urine pendant les périodes envisagées est toujours restée très inférieure à la quantité injectée.

III. — Chez les animaux qui succombent à l'intoxication par le bismuth, l'élimination urinaire se présente sous deux types différents suivant qu'elle atteint dès le premier jour son maximum ou qu'elle reste constamment faible.

- a) Dans le premier cas on constate que le maximum éliminé dès le premier jour est égal ou supérieur

à 2 mgr. par kilo, puis diminue rapidement, en même temps que le volume des urines se restreint progressivement jusqu'à la mort. C'est ce qui se passe presque toujours après injection d'un produit en solution dans l'eau et très souvent après injection d'un produit en solution dans l'huile : la mort survient dans ces cas de 1 à 8 jours après l'injection avec des symptômes d'urémie aiguë.

- b) Dans le second cas, la quantité éliminée reste constamment faible n'atteignant pas toujours à son maximum 1 mgr. par kilo et par 24 heures : c'est ce qui se passe le plus souvent après injection d'un produit en suspension dans l'eau ou dans l'huile. La mort survient dans ces cas généralement plus de 8 jours après l'injection et est précédée à la fois de signes d'urémie et de l'apparition d'une diarrhée intense.

IV. — Chez les animaux qui ne succombent pas à l'intoxication, les quantités de bismuth éliminées par l'urine varient suivant que les doses injectées sont voisines ou non de la quantité maximum tolérée.

- a) Dans le premier cas, l'élimination urinaire du bismuth peut dès le premier jour atteindre 2 mgr. par kilo d'animal. Elle ne dépasse jamais notablement cette valeur, pour cette période, et s'accompagne lorsqu'elle en est proche d'une notable polyurie. Dans les jours suivants, l'élimination peut à certains moments dépasser 2 mgr. par kilo et par jour.
- b) Dans le second cas, les quantités de bismuth éliminées par l'urine restent toujours très inférieures à 2 mgr. par kilo et par jour.

V. — La toxicité des sels de bismuth solubles dans l'eau injectés par voie intra-veineuse est proportionnelle à leur teneur en métal. La dose maximum tolérée exprimée en bismuth est pour tous les sels de l'ordre de 2 mgr. par kilo.

VI. -- Les sels de plomb, de mercure et d'uranium solubles dans l'eau ont une toxicité proportionnelle à leur teneur en métal quand on les injecte par voie intra-veineuse et les doses de plomb, de mercure et d'uranium maxima tolérées sont dans tous les cas de l'ordre de 2 mgr. par kilo.

VII. -- Ces faits peuvent s'interpréter par l'existence probable d'une limite à l'activité excrétrice du rein, limite qui, tout au moins lorsque les reins se trouvent pour la première fois en contact avec les métaux lourds, ne peut-être dépassée sans qu'apparaissent dans leurs éléments nobles des lésions irréparables.

Vu : le Président de la thèse,

TIFFENEAU.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUBRY (P.). — Recherche du bismuth dans l'urine. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1922, XXV, 15-18.
2. AUTENRIETH (W.) et MEYER (A.). — Ueber die Bestimmung des Wismuts in Organen. *Munch. med. Wochensch.*, 1924, LXXI, 601-603.
3. BAGGESGAARD-RASMUSSEN, JACKEROTT, SCHOU. — Zur Bestimmung von Wismut im Harn *Biochem. Zeitschr.*, 1928, CXCIII, 53-61.
4. BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth. *C. R. Soc. Biol.*, 1889, XLI, 537-544.
5. BERG (R.). — Nouvelle méthode de dosage rapide du bismuth. *Zeitschr. für anal. chemie*, 1927, LXXII, 177.
- 6 a. BISCHOFF and BLATHERWICK. — Colloidal lead phosphate. *Journ. pharmacol. and exper. therap.*, 1927, XXXI, 361-375.
- 6 b. BISCHOFF, MAXWELL (Richard) and NUZUM. — Study on the toxicity of various lead compounds given intraveinously. *Journ. pharmacol. and exper. therap.*, 1928, XXXIV, 85-109.
7. BLUMENTHAL und KURT OPPENHEIM. — Über aromatische Quecksilberverbindungen. *Biochem. Zeitschr.*, 1913, LVII, 261-296.
8. BODNAR und KARELL (A.). — Bestimmung die kleiner Wismutmengen im Harn und in Organen. *Biochem. Zeitschr.*, 1928, CXCIX, 29-40.
9. BOHET. — Détermination de petites quantités de bis-

- muth dans les combinaisons organiques. *Journ. Pharm. Belge*, 1929, 805-825-845-865-889.
10. BOUILLENNE (M^{me}) et DUMONT (M.). — Technique de dosage du bismuth dans les médicaments bismuthiques employés en syphiligraphie. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 879-880.
11. CAILLE et VIEIL (E.). — Recherches de petites quantités d'antimoine et de bismuth dans les liquides organiques. *C. R. Ac. Sc.*, 1923, CLXXVI, 1759-1761.
- 11 bis. CHRISTIANSEN, HEVESY et LOMHOLT. — Recherches par une méthode radiochimique sur la circulation du bismuth dans l'organisme. *C. R. Ac. Sc.*, 1924, CLXXVIII, 1324.
12. COWLEY. — *Chimist and Druggist*, 1913, LXXXII, 212.
13. CUNY et POIROT. — Dosage colorimétrique de petites quantités de bismuth. *Journ. de Pharm. et Chimie*, 1923, XXVIII, 215-223.
- 14 a. DALCHÉ et VILLEJEAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. *Arch. générales de Médecine*, 1887, 11, 129-141.
- 14 b. DALCHÉ et VILLEJEAN. — Nouvelles recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth (l'empoisonnement chronique). *Bull. génér. thérap.*, 1888, CXV, 404-448.
15. DANCKWORTT und PFAU. — Nachweis von Wismut in organischen Material. *Arch. der Pharmacie*, 1925, 502-506.
16. DELRUE (G.). — Sur l'élimination comparée du bismuthyl et du dermatol. *Arch. intern. de Médecine expér.*, 1927, III, 167-184.
17. DENIGÈS. — Sur un nouveau procédé pour déceler le bismuth dans l'une quelconque de ses combinaisons. *Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1919, n° 1, p. 1.
18. DESGREZ, GLAUME et WOLFF. — Sur l'incinération des

animaux de laboratoire de petite taille en vue du dosage du bismuth. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1933, 1527-1534.

19. DIDRY (J.). — Recherches expérimentales sur la toxicité des sels solubles de bismuth. *Thèse Méd. Paris*, 1922.
20. ENGELHARDT (W.). — Die Ausscheidung des Wismuts aus dem menschlichen Organismus. *Arch. für dermat.*, 1928, CLVI, 1-2, 42.
21. FABRÈGUE et BRESSIER. — Notes sur la recherche du bismuth dans les urines et le liquide céphalo-rachidien. *Journ. de Pharm. et Chimie*, 1924, XXX, 11.
22. FEIGL und KRUMHOLZ. — Nachweis von Wismutspuren durch die induzierte Reduktion von Blei. *Berichte Deutsch. Chem. Ges.*, 1919, LXII, 1138.
- 23 a. FOURNEAU (E.). — Préparation des médicaments organiques. Un vol., 1921, Baillière, édit.
- 23 b. FOURNEAU (E.) and MELVILLE (K.). — Studies in mercurial chemotherapy : I. Concerning mercurial toxicity, its evaluation, mechanism and relation to chemical constitution. *The Journ. of pharmac. and exper. therap.*, 1931, XLI, 21-46.
- 23 c. FOURNEAU (E.) and MELVILLE (K.). — Studies in mercurial chemotherapy : II. The quantitative evaluation of mercurial diuresis and its relation to chemical constitution. *The Journ. of pharmac. and exper. therap.*, 1931, XLI, 46-64.
24. FUNAKOSHI (O.). — Détection and determination of bismuth by means of selenious acid. *J. chem. Soc. Japan*, 1932, LIII, 433-434.
25. GANASSINI (D.). — Ricerca rapida del bismuto nella orine e nella saliva. *Boll. chim. farm.*, 1922, LXI, 321-326.
26. GIRARD (A.) et FOURNEAU (E.). — Sur une nouvelle méthode de sensibilité extrême pour la recherche,

- la séparation et le dosage du bismuth. *Bull. Soc. chimique de France*, 1925, XXXVII, 1669-1673.
27. GLASSMANN. — Uber eine colorimetrische quantitative Bestimmungsmethode kleinster Wismutmengen im Harn. *Zeitschr. für physiol. chemie*, 1927, CLXXII, 300-309.
- 28 a. GRUHZIT and SULTZABERGER. — A study of a Water-soluble sodium bismuth thioglycollate. *The Amer. Journal of syphilis*, 1927, XI, 103-115.
- 28 b. GRUHZIT, TENDICK and SULTZABERGER. — Bismuth absorption, distribution and elimination. *The Amer. Journ. of syphilis*, 1927, XI, 87-102.
- 29 a. HANZLIK and MEHRTENS. — Clinical excretion of bismuth : potassium bismuth tartrate and Bi-salicylate. *Arch. of dermatol.*, 1930, XXII, 605-614.
- 29 b. HANZLIK and MEHRTENS. — Clinical excretion of bismuth : Bi-metal. *Arch. of dermatol.*, 1930, XXII, 483-495.
- 29 c. HANZLIK and MEHRTENS. — Clinical excretion of bismuth : bismuth sodium tartrate. *Arch. of dermatol.*, 1930, XXII, 850-860.
30. HOPKINS (G.-J.). — Antisyphilitic action of bismuth. *J. Amer. med. Assoc.*, 1924, LXXXIII, 2087-2091.
31. KOMAYA (Ginji). — Uber eine histochemische Nachweismethode der Resorption Verteilung und Ausscheidung des Wismuts in den Organen. *Arch. für dermato und syphiligraphie*, 1925, CXLIX, 277-291.
32. KORENMANN. — Chinolin als mikroschemisches Reagens auf einige Schwermetalle. *Mikrochemie*, 1931, 223-228.
33. KUBINA und PLICHTA. — Ein neue empfindliche Reaktion auf Wismut. *Zeitschr. für anal. Chemie.*, 1927, LXXII, 11-15.
34. KURTHY. — Uber die Ausscheidung intramuskular und subkutan verabreichten Wismuts. *Biochem. Zeitschr.*, 1924, CL, 173-176.

35. LABAT et PÉRY. — Contribution à la recherche et au dosage du bismuth en toxicologie. *Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1923, IV, 232-239.
36. LAPORTE. — Nouveau procédé de dosage colorimétrique de faibles quantités de bismuth. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1923, XXVIII, 304-305.
37. LÉGER. — Sur une nouvelle réaction caractéristique du bismuth. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1888, XVIII, 5^e série, 529-531.
38. LENORMAND. — Elimination des chlorure et citrate de bismuth et de quinine. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1930, XII, 159-168.
- 39 a. LEONARD. — A method for determination of bismuth. *The Journ. of pharmacol. and exper. therap.*, 1926, XXVII, 82-87.
- 39 b. LEONARD. — Toxicity and urinary elimination of soluble bismuth salts. *The Journ. of pharmacol. and exper. therap.*, 1926, XXVIII, 89-108.
- 39 c. LEONARD. — Toxicity and urinary elimination of tartrate K-Bi. *The Journ. of pharmacol and exper. therap.*, 1926, XXVIII, 109-119.
- 39 d. LEONARD. — Toxicity and urinary elimination of bismuth oleate and bismuth metal. *Journ. of pharmacol. and exper. therap.*, 1926, XXVIII, 120-130.
40. LEVY und SELTER. — Über die Behandlung der Lues congenita mit Wismut. *Arch. für Kinderheilk.*, 1925, LXXV, 241-255 et 281, 301.
- 41 a. LOMHOLT (S.). — Investigations into the circulation of some heavy metals in the organism. *Biochemical Journal*, 1924, XVIII, 693-711.
- 41 b. LOMHOLT (S.). — Elimination du bismuth dans l'urine dans le traitement de la syphilis avec quelques préparations ordinaires de bismuth. *Annales de Dermatol. et syphiligraphie*, 1925, VI, 170-183.
42. MEYER et JEANNIN. — A propos d'une réaction colorée mise en évidence dans les urines au cours du trai-

- tement par les bismuths solubles. *Annales des Maladies vénériennes*, 1934, VII, 491.
43. MULZER (Paul). — Uber ein neues Hochprozentiges in Ol gelostes Wismutpreparat. *Dermatol. Zeitschr.*, 1925, XLV, 129-133.
44. OETTINGEN (W.-F. von). — The absorption, distribution and excretion of bismuth. *Physiological Review*, 1930, X, 221-279.
45. RITZ. — Experimenteller Beitrag zur Wismut therapie der Syphilis. *Schweis med. Wochenschr.*, 1923, LIII, 584.
- 46 a. SAZERAC (R.) et LEVADITI. — Etude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, XXXVI, 1-13.
- 46 b. SAZERAC (R.) et POUZERGUES (J.). — Recherches de petites quantités de bismuth par l'ortho-oxyquinoléine. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CIX, 79.
- 46 c. SAZERAC (R.) et POUZERGUES (J.). — Dosage de petites quantités de bismuth par l'ortho-oxyquinoléine. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CIX, 370.
47. SCHAMBERG, KOLMER and RAIZISS. — A study of the comparative toxicity of the various preparations of mercury. *Journ. of cutaneous and venereal diseases*, 1915, XXXIII, 819-840.
48. SCHRAUTT, SCHOELLER und MULLER. — *Biochem. Zeitschr.*, 1911, XXXIII, 381.
49. SEI (S.). — Untersuchungen uber die Ausscheidung von Wismut durch den Harn bei parenteralen injektionen von Natrium tribismutyltartrat (Bi-5). *Derm. Wochenschr.*, 1923, LXXVII, 1290-1295.
50. SPACU und SUCIU. — Ein neue Schnell methode zur macro und mikrochemischen Bestimmung des Wismuts. *Zeitschr. fur anal. Chemie*, 1930, LXXVIX, 196-201.
51. STEINFELD (W.). — Untersuchungen uber die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuts. *Archiv. fur Experimentelle Pathol.*, 1886, XX, 40-84.

52. STRAUB (J.). — Die mikrotitrimetrische Bestimmung des Wismuts. *Zeitschr. für anal. Chemie*, 1929, LXXVI, 108-112.
- 53 a. STREBINGER (Von) und ZINS. — Die Bestimmung des Wismuts als Bi-1. *Zeitschr. für anal. Chemie*, 1927, LXXII, 417-429.
- 53 b. STREBINGER (Von) und FLASCHNER. — Die mikroanalytische Bestimmung des Wismuts. *Mikrochemie*, 1927, 12-15.
54. STRECKER (W.) und HERMANN (A.). — Über die titrimetrische Bestimmung des Wismuts. *Zeitschr. für anal. Chemie*, 1927, LXXII, 5-11.
55. TIFFENEAU. — Article « Mercure ». *Dictionnaire de Physiologie*, 1928, X, 662-739.
56. VALLÉRY-RADOT (Pasteur), DÉROT et GAUTHIERS-VILLARS (M^{lle}). — Néphrites avec azotémie progressive obtenue chez le lapin par l'intoxication bismuthique aiguë. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, CVIII, 1298.
57. VAURS (R.). — Du rôle de la phagocytose dans l'action du bismuth sur les trypanosomiasés et les spirochètoses. *Thèse Méd. Paris*, 1929, 45-46.
-

710. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 4-34
